

Aus dem Institut für Anästhesiologie
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Über die Exposition medizinischen Personals gegen toxische gas- oder dampfförmige Anästhesiemittel in Operationsräumen

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Ernst-Ulrich Klein
aus Berzhahn

Mainz 1975

Aus dem Institut für Anästhesiologie
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Über die Exposition medizinischen Personals gegen toxische gas- oder dampfförmige Anästhesiemittel in Operationsräumen



Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Ernst-Ulrich Klein
aus Berzhahn

Mainz 1975



Fachbereichsdekan: Prof. Dr. Wolf

Referent: Prof. Dr. Kreuscher

Korreferent: Prof. Dr. Dr. Meyer zum Büschenfelde

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

A. <u>Einleitung:</u>	Seite
Ziel und Problematik der Arbeit	1
B. <u>Hauptteil:</u>	
I. Welchen Konzentrationen ist das medizinische Personal ausgesetzt und was sind die Ursachen für eine solche Exposition?	3
1. Messungen der Raumluft ausgehend von der Raumbeschaffenheit und den verschiedenen Narkosesystemen und -techniken	3
2. Messungen der Ausatemungsluft des medizinischen Personals	5
3. Messungen von Halothan-Konzentrationen in Blut und Urin des medizinischen Personals	6
II. Mögliche Gefahren, die sich auf Grund einer chronischen Exposition für das medizinische Personal ergeben:	7
1. Leberschäden durch	7
a) das Halothanmolekül selbst	8
b) toxische Metabolite	8
c) atypisch entstehende Metabolite	9
d) eine genetisch veränderte Biotransformation	10
e) eine ständige Enzyminduktion mit erhöhter Rate an toxischen Metaboliten	11
f) Akkumulation von toxischen Metaboliten	14
g) eine Sensibilisierungsreaktion	15
h) eine Cross-Sensibilisierung	17
i) andere in der Literatur diskutierte Faktoren	18

	Seite
2. Nierenschäden	20
durch Methoxyfluran oder durch direkt wirkende toxische Metabolite	
3. ZNS-Alterationen	23
a) Subjektive Beschwerden	23
b) Funktionelle Veränderungen	25
4. Immunsuppressive Auswirkungen flüchtiger Anästhesiemittel	27
a) Maligne Erkrankungen des lymphatischen und reticulo- endothelialen Systems	27
b) Prädisposition für bakterielle Erkrankungen	28
c) Möglicher Schutz vor viralen Infekten und anaphylaktischen Reaktionen	29
5. Embryotoxische und teratogene Schäden	31
a) Spontanaborte	31
b) Kongenitale Schäden	34
c) Knochenmarkdepressionen nach N ₂ O-Exposition	36
6. Negative Auswirkung auf die Hämostase	38
III. Schlußfolgerung	39
mit Vorschlägen, die berufliche Situation des medizinischen Personals zu ver- bessern	
C. <u>Zusammenfassung</u>	46
D. <u>Literaturverzeichnis</u>	49

Lebenslauf

A. Einleitung:

Ziel und Problematik der Arbeit

Anästhesisten und medizinisches Personal im operativen Bereich verbringen die meiste Zeit ihres Arbeitstages in einer Atmosphäre, die Spuren von Anästhesiemitteln enthält. Dies wirft zwangsläufig die Frage nach möglichen Schäden auf, die bei dauernder Exposition gegenüber jenen subanästhetischen Dosen eintreten könnten.

Hinsichtlich ihres toxischen Verhaltens wurden flüchtige Anästhetika fast ausschließlich an Patienten überprüft, Wirkung und Nebenwirkung beim Anästhesisten und operativ tätigem Personal, die über Jahre mit einer gewissen Regelmäßigkeit solchen Substanzen ausgesetzt sind, wurden zwar notiert aber wenig diskutiert und in detaillierte Untersuchungen miteinbezogen (33). Dies ist umso erstaunlicher, als doch ständig über subjektive Beschwerden wie Kopfschmerzen, Reizbarkeit, leichte Erschöpfbarkeit, Antriebsarmut, Verdauungsstörungen, unerklärbarer Gewichtsverlust, berichtet wurde (92, 73). So schwierig diese Symptome zu bewerten sind, da langandauernde seelische, geistige und körperliche Überbeanspruchung mitbeschuldigt werden müssen, geben doch rein statistische Daten über eine erhöhte Selbstmordrate und über ein häufigeres Auftreten maligner Tumore des lymphatischen und reticuloendothelialen Systems bei Anästhesisten verglichen mit entsprechenden sozio-ökonomischen Gruppen zu denken (7).

Der Anästhesist und das Personal haben deshalb einen Anspruch auf Schutzmaßnahmen, die die Schäden vermeiden sollten. Denn was für andere klinische Disziplinen wie für die Radiologie, die Nuklearmedizin und für Infektionsabteilungen eine Selbstverständlichkeit ist, sollte auch für die Anästhesiologie selbstverständlich sein (33).

Die Gefährdung des Anästhesisten und des Personals speziell durch Inhalationsnarkotika wurde zuerst in der amerikanischen und angelsächsischen Literatur näher diskutiert (51, 93, 5, 21). Zugleich wurden in Skandinavien und in der Sowjet-Union Beobachtungen über Direktwirkungen flüchtiger Anästhetika auf Anästhesist und Personal angestellt (3, 91).

Im Vordergrund der Beobachtungen standen dabei Spontanaborte bei Anästhesistinnen und OP-Schwestern sowie mögliche teratogene Auswirkungen jener Anästhesiemittel (19, 12, 78, 27).

Über tödlich endende Unfälle im Umgang mit Äther und Chloräthyl wurde in der Bundesrepublik berichtet (34). Auf Nierenschäden nach Methoxyfluranexposition ging man in jüngster Zeit ebenso ein (21).

Arbeiten, die sich mit der Toxizität von halogenierten Kohlenwasserstoffen befaßten, aus deren Gruppe das Chloroform und der Tetrachlorkohlenstoff heute als unbedingt leberschädlich anzusehen sind, ließen gedankliche Parallelen zum Halothan aufkommen, das als sehr beliebtes Narkotikum heute im Mittelpunkt entsprechender Untersuchungen und Veröffentlichungen steht.

Da sehr oft mit der erwünschten Potenz eines Narkotikums auch dessen unerwünschte Nebenwirkung ansteigt (34), sehe ich es als Ziel meiner Arbeit an,

- I. zunächst die Konzentrationen gas- und dampfförmiger Anästhesiemittel in Operationsräumen aufzuzeigen,
- II. auf mögliche Schäden hinzuweisen, die sich für Anästhesist und medizinisches Personal bei chronischer Exposition ergeben können und
- III. Schutzmaßnahmen zu empfehlen, die die chronische Exposition gegenüber gas- oder dampfförmigen Anästhesiemitteln auf ein Mindestmaß reduzieren.

B. Hauptteil

I. Welchen Konzentrationen ist das medizinische Personal ausgesetzt und was sind die Ursachen für eine solche Exposition?

1. Messungen der Raumluft: ausgehend von der Raumbeschaffenheit und den verschiedenen Narkosesystemen und -techniken.

Zur Methodik der Konzentrationsbestimmungen muß erwähnt werden, daß der Nachweis flüchtiger Anästhetika in der Raumluft mit dem Gaschromatographen erfolgt und die Einheit "ppm" ist (parts per million).

Für Gase und Dämpfe in der Luft bedeutet 1 ppm = 0,0001 vol % und im Blut entspricht 1 ppm = 0,137 mg % (36).

Alle Messungen der Raum- und auch der Ausatemungsluft des medizinischen Personals, die bis zum heutigen Tage durchgeführt wurden, zeigen eine direkte Abhängigkeit der Konzentration des verwendeten gas- oder dampfförmigen Anästhetikums von der Raumbeschaffenheit und den angewandten Narkosesystemen. Das heißt, daß zum einen Be- und Entlüftung, Raumgröße, die örtliche Beziehung der Anästhesieausrüstung zu den verschiedenen Funktionskreisen von Anästhesist und Personal, zum anderen die verschiedenen Narkosetechniken, der eingestellte Gasflow, die Anwendung von Absauggeräten und Adsorbern und nicht zuletzt die Dauer der Narkose über das Ausmaß der Exposition entscheiden. Auf Grund dieser aufgeführten Bedingungen ist es verständlich, daß die gemessenen ppm-Werte in der Literatur zwar differieren, daß sie aber oben genannte Parameter als Maß für die Exposition letztlich doch bestätigen. Außer der Pollution, wohl die Hauptgefahr für Anästhesisten und medizinisches Personal, soll an dieser Stelle noch auf drei weitere Gefahren aufmerksam gemacht werden, nämlich auf Rückstände in den Anästhe-

siegeräten, auf verwendete Sprays und andere lösliche Agentien und schließlich auf einen möglichen additiven Effekt bei gleichzeitiger Strahlenbelastung (39). Ursache der Pollution sind am Überdruckventil austretende Gase und Dämpfe. Aber auch Undichtigkeiten an den Masken, Schlauchanschlüssen und Dichtungen sowie Porositäten des Materials müssen berücksichtigt werden.

Messungen der Luft gut ventilierter Operationsräume ergaben für Halothan Durchschnittswerte von 5 - 15 ppm, für Methoxyfluran 2 - 10 ppm und für N_2O 50 - 250 ppm (21, 51, 93). Frühere Messungen in unzureichend ventilierten Operationssälen wiesen für Äther sogar Werte bis zu 500 ppm auf (37). Kürzlich durchgeführte Gasproben konnten selbst Halothan auf Korridoren nachweisen und zwar in Konzentrationen von etwa 0,5 ppm. All jene Konzentrationsangaben dürfen aber als äußerst niedrig angesehen werden. So kam man in anderen Untersuchungen auf Halothanwerte von 300 ppm, schwedische Autoren rechnen sogar mit zeitweiligen Konzentrationen bis 1000 ppm und mehr (31). Jene Werte sind durchaus wahrscheinlich, da man die Anwesenheit von Halothan in der Luft von Operationsräumen oft schon mit dem Geruch wahrnehmen kann. Der untere Geruchsschwellenwert, der bisher subjektiv festgestellt wurde, liegt bei etwa 300 ppm (36).

Entsprechend der örtlichen Gegebenheit ist im Funktionskreis des Anästhesisten (ein Kreis von 1 m Radius um die Anästhesiemaschine) mit sehr hohen Konzentrationen zu rechnen, und er ist wegen seiner unmittelbaren Nähe zu den aus dem Überdruckventil ausströmenden Dämpfen besonders dazu verurteilt, diese ständig einzuatmen. Diese Belastung vergrößert sich noch bei Anwendung von Systemen ohne Rückatmung. Bei Endotrachealnarkosen waren die gefundenen Werte

wesentlich niedriger (72).

Hinsichtlich der verschiedenen Narkosesysteme ließen sich niedrige Konzentrationen bei Benutzung des halbgeschlossenen Systems und hohe bei Verwendung des halboffenen Systems mit Spitzenkonzentrationen während der Einleitungsphase der Narkose nachweisen (69). Es gelang aber nicht immer Gasflow und Konzentration der verabreichten Anästhetika mit den gemessenen Konzentrationen in der Raumluft zu korrelieren. Das mag an der unterschiedlichen Durchmischung der Gase und Dämpfe mit der Raumluft, verursacht durch Luftwirbel, gelegen haben. Aufnahme und Abgabe der Anästhetika durch den Patienten spielen in diesem Zusammenhang auch eine wesentliche Rolle. Würde es sich um einen vollkommen verschlossenen und nichtventilierten Operationssaal handeln, könnte man eine statistische Korrelation zwischen Flow und Raumluftkonzentration der Anästhesiemittel erwarten. Wenn sein Volumen beispielsweise 100 000 l betrüge, würde sich bei Verwendung von 1%igem Halothan bei einem Flow von 4 l pro Minute von 50% N_2O in O_2 nach 10 Minuten 4 ppm Halothan und 200 ppm N_2O , nach einer Stunde 24 und 1200 ppm und nach zwei Stunden 48 und 2400 ppm nachweisen lassen (51), setzt man eine gleichmäßige Durchmischung mit der Raumluft voraus.

2. Messung der Ausatemungsluft des Personals.

Untersuchungen der Ausatemungsluft von Anästhesist und Personal nach Administration von Halothan bzw. Methoxyfluran ergaben eine direkte Beziehung zu den gemessenen Größen in der Raumluft. Bei fast allen vorgenommenen Messungen konnte Halothan oder Methoxyfluran nachgewiesen werden und zwar im Bereich von 0 - 12 ppm. Noch 30 Stunden nach Exposition war Methoxyfluran nachzuweisen, 16 Stunden später fand man noch meßbare Konzentrationen von Halothan (51, 21,93).

1961 wurden Konzentrationsbestimmungen von zwei halogenierten Kohlenwasserstoffen in der Ausatemluft durchgeführt, die in ihrer chemischen Struktur mit den halogenierten Anästhetika vergleichbar sind. Es handelte sich um Tetrachlorethylen und Trichlorethan, die bei variierender Konzentration und Expositionsdauer exponentiell abfallende Kurven von mehr als 40 Stunden aufwiesen (80, 81).

Carbon-Tetrachloride konnten mit Hilfe der Infrarotanalyse noch nach 400 Stunden bestimmt werden (82).

Daß der Anästhesist von der Exposition besonders betroffen ist, zeigen auch die Exhalationswerte, die vergleichsweise stets höher lagen als die des übrigen Operationspersonals. Manchmal waren jene Werte sogar höher als die Durchschnittskonzentrationen in der Raumluft. Wie beim Patienten, so war auch hier zunächst ein sehr rascher Abfall der Konzentrationen zu beobachten, gefolgt von einer stark verzögerten Ausscheidung, die sich über mehrere Stunden erstreckte (22).

3. Messungen von Halothan-Konzentrationen in Blut und Urin des medizinischen Personals.

Blutproben bei Anästhesisten, die während und nach Beendigung ihrer Tätigkeit entnommen wurden, konnten Halothan in Konzentrationen zwischen 0,02 - 0,63 ppm, was 0,006 - 0,118 mg% gleichkommt, bestätigen (31).

Urinproben enthielten im Durchschnitt 1,3 µg/ml Fluorid-Ionen und 8,1 µg/ml Total-Fluor (Normalwerte: 1,0 bzw. 5,0) (51).

Vergleichende Untersuchungen von Äther, Chloroform, Halothan und Methoxyfluran an Hunden (15) zeigten, daß Halothan am schnellsten von allen vier Anästhetika in Blut und subcutanes Fettgewebe eintritt, aber auch sehr schnell wieder eliminiert wird. Methoxyfluran zeigte hinsichtlich Aufnahme und Elimination ein umgekehrtes Verhalten.

Tabelle 1

Konzentrationen von Anästhetika in Operationsräumen u.
bei dem hier tätigen Personal

<u>Proben</u>	<u>Anästhetikum</u>	<u>Konzentration (ppm)</u>	<u>Studien</u>
<u>Operations-</u> <u>saalluft</u>	Lachgas	50 - 250 (130)	Linde u. Bruce (1969)
	Halothan	5 - 15 (10)	Linde u. Bruce (1969)
	Halothan	- (4,9)	Whitcher (1971)
	Methoxyfluran	.2 - 10	Corbett (1971)
	Diäthyläther	200 - 500	Hirsch (1929)
<u>Ausatmungs-</u> <u>luft</u>			
OP-Schwe-	Halothan	0,21	Whitcher (1971)
stern			
Anästhe-		0,46	Whitcher (1971)
sisten			
	Halothan	0 - 12 (1,8)	Linde u. Bruce (1969)
	Methoxyfluran	1	Corbett (1971)
<u>Urin</u>			
Anästhe-	Total-Fluor	8,1 ^{µg} /ml	Linde u. Bruce (1969)
sisten	Fluoride	1,3 ^{µg} /ml	Linde u. Bruce (1969)

(aus Jenkins, L.C.: Chronic exposure
to anesthetics: A toxicity problem?
Seite 105)

II. Mögliche Gefahren, die sich auf Grund einer chronischen Exposition für das medizinische Personal ergeben.

1. Leberschäden.

Obwohl in der Weltliteratur die Wirkung von Inhalationsanästhetika auf die Leber hauptsächlich als eine mögliche Gefahr für den Patienten angesehen und diskutiert wird, verweisen bereits 1963 und 1966 (85, 4) zwei Arbeiten auf eine sogenannte "Halothan Hepatitis" bei Anästhesisten. Klatskin und Kimberg (46) berichten 1969 über einen Narkosearzt, der das Bild einer Hepatitis entwickelte und jedesmal Hepatitisrückfälle erlitt, wenn er mit subanästhetischen Dosen von Halothan in Berührung kam. Ohne an dieser Stelle näher auf diese drei Hepatitisfälle bei Anästhesisten einzugehen, ist es zunächst notwendig, eine Antwort auf die Frage zu finden, ob Langzeitexposition gegenüber niedrigen Konzentrationen gas- oder dampfförmiger Anästhetika leberschädigend ist und die theoretischen Möglichkeiten einer toxischen Leberschädigung aufzuzeigen. Klatskin (45) diskutiert zwei Schädigungsprinzipien:

Leberschädigung durch primäre Hepatotoxine oder Schädigung durch sekundär wirkende Fremdstoffe.

Da ein toxischer Leberschaden sowohl eine Einschränkung von Teilfunktionen als auch massive Lebernekrose bedeuten kann, und da Stoffe von unterschiedlicher chemischer Struktur Leberschäden verursachen (6), ist es notwendig, die beiden Schädigungsprinzipien gegenüberzustellen.

Primäre Hepatotoxine greifen selbst oder nach metabolischer Umwandlung an verschiedenen Zellorganellen und -membranen an. Häufig sind auch andere Organe, wie z.B. die Niere betroffen. Ihre Wirkung ist abhängig von der Dosis und reproduzierbar im Tierversuch. Die Latenzzeit ist relativ kurz. Anders ist es bei den sekundär wirkenden Toxinen. Hier ist die Latenzzeit

sehr unterschiedlich, es besteht keine Reproduzierbarkeit im Tierversuch und auch keine Dosisabhängigkeit. Sensibilisierungsreaktionen, unter Beteiligung des Immunsystems, werden für diesen Typ der Leberschädigung verantwortlich gemacht (58).

Als klassische Vertreter der primär wirkenden Hepatotoxine darf man die Halogenalkane Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform und Trichloräthylen ansehen.

Für Halothan, dessen chemische Struktur der des Chloroform ähnelt, wird dieses Schädigungsprinzip zwar immer noch diskutiert, eine Sensibilisierungsreaktion als Ursache einer möglichen Leberschädigung erscheint den meisten Autoren aber wahrscheinlicher. So wird eine Schädigung

a) durch das Halothanmolekül selbst durchweg abgelehnt.

Da man heute weiß, daß fast alle flüchtigen Anästhetika mit Hydrocarbonstruktur metabolisiert werden, stellt sich die Frage, ob

b) lebertoxische Metabolite im Stoffwechsel des Halothans auftreten.

Endprodukt des Halothanmetabolismus, der im endoplasmatischen Retikulum der Leber (58) und zum Teil auch im Hirn und in der Niere (18) stattfindet, ist die Trifluoressigsäure. Zwischenstufen sind wahrscheinlich Trifluoräthanol und Trifluoracetaldehyd. Haupturinprodukte sind neben dem Salz der Trifluoressigsäure Cl - und Br - Ionen, die noch nach 12 Tagen nachweisbar sind. Da die C - F Bindung des Halothans stabil ist, erscheint kein CO₂ in der Ausatemungsluft, dagegen akkumulieren fluorhaltige Moleküle sehr schnell in der Leber (9,2 % innerhalb von 2 Stunden) und sind noch nach 12 Tagen nachweisbar. An dieser Stelle muß betont werden, daß der Metabolismus flüchtiger Anästhetika nicht nur speziesabhängig ist, sondern daß selbst genetische Faktoren derselben Spezies wie auch

exogene Faktoren Ausmaß und Qualität des Metabolismus verändern können. Die Verstoffwechselung des Halothans bewegt sich beim Menschen zwischen 14 und 30 %, und es handelt sich vorwiegend um niedermolekulare Metabolite, von denen viele noch nicht identifiziert sind. Von den Hauptmetaboliten des Halothans, Trifluoressigsäure und Bromid-Jonen kennt man keine Toxizität. Von den vermeintlichen Zwischenprodukten Trifluoräthanol und Trifluoracetaldehyd ist vor allem Trifluoracetaldehyd als toxisch bekannt, obwohl nicht bewiesen ist, daß jene Substanz für den für Halothan vermuteten Leberschaden verantwortlich zu machen ist. Der molekulare Intoxikationsmechanismus beruht wahrscheinlich auf einer SH-Gruppen-Blockade (71) und kann durch Verbindungen mit Affinität zu SH-Gruppen verhindert werden. Airaksinen (zit. in 63) sieht in der Bildung von Thioestern nach Reaktion von Trifluoracetaldehyd mit Sulfhydrylgruppen die mögliche leberschädigende Ursache.

Reduziertes Glutathion, welches den Pool der Sulfhydrylgruppen in der Leber darstellt, erfährt nach Halothan eine beachtliche Reduzierung, entsprechend der schnellen Formation toxischer Metabolite (63). Rosenberg (63) stellte nach intraperitonealer Halothan-Injektion Fettablagerungen in der Mäuseleber fest, meistens Phospholipide, woraus ein sogenannter "energy loss" resultiert, was er wegen der verminderten ATP/ADP Rate und der Inhibition der anaeroben Glykolyse in der Leber für bewiesen hält. NADPH-Gehalt und Glutathion der Erythrozyten waren ebenso vermindert. In vitro Versuche mit Halothan und seinen Metaboliten konnten diese Beobachtungen nicht bestätigen, da die SH-Blockade des Glutathions ausblieb.

Nach Ansicht Rosenbergs (63) müssen demnach in vivo

- c) Derivate jener Metabolite oder atypisch entstehende Metabolite für diese toxischen Effekte verantwortlich

gemacht werden.

Van Dyke (89) weist auf verschiedene Abbauwege von verschiedenen Anästhetika hin, was einen einheitlichen Mechanismus der toxischen Wirkungen seiner Meinung nach ausschließt. So erfolgt beispielsweise die Dechlorierung von Halothan und Methoxyfluran auf enzymatischem Weg, während sie bei Chloroform nicht-enzymatisch abläuft.

Cascorbi (14) macht in Untersuchungen an homo- und dizygotischen Zwillingen auf

d) genetische Unterschiede in der Biodegradation des Halothans aufmerksam.

Er fand einen h-Faktor von 0,88 (ein h-Faktor von 0,0 bedeutet keine, von 1,0 völlige genetische Kontrolle des Stoffwechsels von beispielsweise Halothan) (14). Nach van Dyke (90) stellen genetische Faktoren die Basisaktivität von Enzymsystemen, die von Population zu Population und auch unter Individuen derselben Population unterschiedlich ist, so daß der Metabolismus von flüchtigen Anästhetika nicht unbedingt als Detoxifikation aufzufassen ist, sondern daß auch toxische Zwischenstufen und atypische Metabolite entstehen können.

Einen verstärkten Einfluß auf ihr toxisches Verhalten können exogene Einflüsse haben, die die genetisch determinierte Basisaktivität der Enzyme entweder zu aktivieren oder zu inhibieren in der Lage sind. In Tierversuchen (89) hat man festgestellt, daß eine Manipulation in der Exposition gegen Licht ausreicht, um metabolische Vorgänge zu verändern. Auch die tägliche Fluktuation des intermediären Stoffwechsels könnte hier eine Rolle spielen.

Daß die individuelle Disposition und die besondere Exposition gerade für das medizinische Personal hinsichtlich des Auftretens toxischer Metabolite von

besonderer Bedeutung ist, zeigte Cascorbi (13), indem er die Biotransformation des radioaktiv markierten Halothans bei Anästhesisten und Pharmazeuten miteinander verglich. Zu diesem Zweck verabreichte er Halothan intravenös, entnahm beiden Berufsgruppen Urinproben und bestimmte die Exhalationswerte. Zusätzlich wurden die Meßergebnisse den ermittelten Werten bei gleichzeitiger Halothananästhesie gegenüber gestellt. Das ergab nun folgendes:

Die Excretion der Metabolite im Urin war bei den nichtanästhesierten Personen deutlich erhöht. Im Vergleich der beiden Berufsgruppen zeigte sich, daß die Metabolrate der Anästhesisten in den ersten beiden Stunden nach Injektion signifikant höher lag, als die der Pharmazeuten. Neben den generell kleineren Beträgen ergab sich auch ein qualitativer Unterschied der Metabolite insofern, als die radioaktiven Produkte der Anästhesisten in den verschiedensten Varianten angetroffen wurden. Auch im Schweiß und in den Faeces war Radioaktivität nachweisbar. Halothankonzentrationen konnten über einen Beobachtungszeitraum von 6 Tagen bestimmt werden.

Cohen (18) ist der Ansicht, daß gewöhnlich verabreichte Drogen den Metabolismus flüchtiger Anästhetika stimulieren können, wie auch umgekehrt, und daß vor allem bei chronischer Exposition von Personen gegenüber Konzentrationen flüchtiger Anästhesiemittel eine

e) unspezifische Enzyminduktion in den Lebermikrosomen stattfindet, die zu einer erhöhten Rate an Drogen-Metabolismus mit heute noch unbekannten Konsequenzen führt.

Er (18) hält eine Enzyminduktion flüchtiger Anästhesiemittel für eine Funktion der Zeit, die Wochen oder Monate betragen muß, um eine Induktion schon nach 6 Stunden, mit einem Maximum bei 24 - 48 Stunden nach-

weisen zu können.

Daß hohe Dosen von beispielsweise Halothan und Methoxyfluran ihre eigene Biotransformation und die anderer Drogen hemmen, während Spurenkonzentrationen, denen das Anästhesiepersonal ja täglich ausgesetzt ist, nahezu vollständig metabolisiert werden (13), bestätigt auch Sawyer (66), der die Konzentrationsabhängigkeit des Halothanmetabolismus in der Leber beschreibt. Auch hier wird deutlich, daß Exposition gegenüber niedrigen Dosen enzyminduzierend wirkt, was anhand des vermehrten Metabolismus und des schnellen Abtransports der Produkte durch die Leber gezeigt wird. Wenn Metabolite also für einen möglichen Leberschaden verantwortlich sind, dann wäre eine Exposition gegen niedrige Halothankonzentrationen viel gefährlicher als gegen hohe (39).

Mazze (53) ist der Meinung, daß bei Methoxyfluran, welches der Gruppe der primär wirkenden Toxine angehört, die Biotransformation umso größer ist, je höher die verwendeten Dosen sind.

Clauberg (16) kommt nach Rattenversuchen zu der Ansicht, daß Halothan in nicht nachweisbarem Maße induzierend auf mikrosomale Enzyme wirkt, und er konnte auch keine Aktivitätsminderung im Sinne eines Leberschadens feststellen.

Auch Linde (52) zeigte im Rattenversuch, daß eine Exposition gegenüber subanästhetischen Dosen keine Gefahr für die Rattenleber darstellt, obwohl diese Feststellung bei Menschen noch einer Verifikation bedarf. An dieser Stelle muß darauf hingewiesen werden, daß die induzierte Rattenleber als empfindlichstes Testobjekt für halogenierte Kohlenwasserstoffe gilt und gegenüber dem Menschen eine zwanzigfache höhere Aktivität der mikrosomalen arzneimittelabbauenden Enzyme besitzt (60). Außerdem stimmen Endprodukte des Halothanabbaues bei beiden Spezies

überein (68). Trotzdem führte in vielen Tierversuchen eine Exposition gegen anästhetische oder subanästhetische Halothankonzentrationen nach Vorbehandlung mit Phenobarbital oder anderen Enzyminduktoren nie zu einem direkt toxischen Leberschaden (52, 68). Nach Absetzen der Halothannoxe waren vorübergehende Fettdeponierungen in der Leber stets die einzigen morphologischen Veränderungen (30). Lebergewichtszunahmen nach chronischer Einwirkung nicht toxischer Dosen wurden jedoch besonders nach Halothan, Thiopental und Methoxyfluran, nie aber nach Äther, Lachgas und Hexobarbital an Mäusen registriert (77). In analytischen Vergleichen verschiedener Inhalationsnarkotika hinsichtlich ihrer hepatischen Metabolisierung und Entwicklung einer Lebertoxizität besonders unter dem Aspekt der Enzyminduktion zeigten sich bei Tetrachlorkohlenstoff (25) und Chloroform (60) deutliche Toxizitätssteigerungen nach Aktivierung der Enzyme mit Phenobarbital. Im Gegensatz dazu stehen die Beobachtungen mit Halothan (60), Fluorexene und Diäthyläther (29). Es ließen sich weder Toxizität steigern noch die Ausbeute an Spaltprodukten wesentlich erhöhen, was nach Ansicht Claubergs (16) durch ein Adaptationsphänomen der Enzyme in ihrem Abbau bewirkt werden könnte.

Daß enzyminduktive Vorgänge mitverantwortlich für die Toxizität von Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff sind, beweist auch die Tatsache, daß sich ihre schädigende Wirkung nicht nur auf die Leber, sondern auch auf Niere, Lunge und Dünndarm bei Verwendung von Disulfiram, einem Enzyminhibitor, verhindern ließ (18, 60). Auch kann man bei jungen Tieren eine Chloroform-Hepatotoxizität nicht provozieren, da bei ihnen ein drogenmetabolisierendes Enzymsystem noch fehlt.

Eine andere Erklärung für die mögliche Lebertoxizität flüchtiger Anästhetika, besonders der des Halothans,

ist der sogenannte

f) Kumulationseffekt.

Dieser Effekt spielt nach Meinung Grimmeisens (35) eine besonders wichtige Rolle für Anästhesisten und Operations-Personal. Er besagt, daß schon bekannte oder atypische Metabolite nach wiederholter Administration von z.B. Halothan, oder nach jahrelanger Exposition in direkt toxischen Konzentrationen akkumulieren (18).

Man weiß heute, daß der Betrag der Metabolisierung in direktem Zusammenhang zur Akkumulation und zur Bindung von Metaboliten an Zellkonstituenten der Leber besteht. Eine Abnahme der Leberdurchblutung, ein Effekt des Halothans, könnte hierbei additiv wirken. So ist es leicht einzusehen, daß häufige Exposition gegenüber Halothan eine erhöhte Rate an gebundenem Material zur Folge haben könnte, was ein Eingreifen in die Funktion der Leberzelle bedeuten würde (90).

Obwohl die Leber für den größten Betrag der Biotransformationen von Anästhetika verantwortlich ist, zeigte sich jedoch in Untersuchungen von Chenoweth (88), daß sie verglichen mit anderen Organen und den Depotfetten relativ geringere Konzentrationen an Metaboliten aufwies.

Grimmeisen (35) hält den Zeitfaktor, also die Dauer der Exposition, mitbestimmend für die Kumulation von Metaboliten.

Eine Analyse der Ausscheidungsprodukte eines Anästhesisten ergab nach dreimonatiger Tätigkeit im Operationsaal eine Ausbeute von 5,1 % Halothanmetaboliten, ein Jahr später waren es schon 8,4 % (35).

Vergleichende Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Halothan, Diäthyläther und Chloroform ergaben nach i.v. Injektionen bei Mäusen stärkste Akkumulation für Halothan in der Leber, die sich bei wiederholten

Injektionen noch wesentlich steigern ließ. Bei Diäthyläther und Chloroform war eine Kumulation in diesem Ausmaß nicht nachweisbar (17).

Jene Ergebnisse sind aber nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragbar, da sowohl Ratte als auch Maus Trifluoracetat in konjugierter Form ausscheiden, während beim Menschen dieser Metabolit in freier Form mit dem Harn ausgeschieden wird (60, 64).

Ungeachtet der Tatsache, daß Halothan und andere flüchtige Anästhetika, selbst oder in verstoffwechselter Form in der Ausatemluft, im Blut und im Urin von Anästhesisten und Personal nachgewiesen wurde, was ja eigentlich gegen einen Sensibilisierungsprozeß spricht (39), wird dennoch in der jüngsten Literatur

- g) ein Sensibilisierungsmechanismus in Form einer Antigen - Antikörperreaktion als Möglichkeit für das Entstehen eines Leberschadens diskutiert.

Die Kriterien, die ein sensibilisierendes Agens erfüllen muß, sind: genügend großes Molekulargewicht oder genügende Reaktivität, um sich mit Proteinen zu verbinden. Als klinische Zeichen der Immunreaktion müssen u. a. Fieber, Schüttelfrost, Arthralgien, Eosinophilie einhergehend mit Leukozytose oder Leukopenie sichtbar sein. Ein vorheriger Kontakt mit dem Antigen ist notwendig. Eine einmal erworbene Immunität hält gewöhnlich lange an, während verzögerte Sensibilisierung mit der Zeit abnimmt.

Daß ein so einfach strukturiertes Molekül, wie das des Halothans sensibilisierend wirkt, wird heute von den meisten Autoren für unwahrscheinlich gehalten.

Das Sensibilisierungsphänomen könnte dann in Erscheinung treten, wenn Halothan oder ein Metabolit sich in Form eines Haptens mit einem Leberprotein verbinden würde. Am ehesten wird dieser Mechanismus für das Trifluoracetaldehyd angenommen (58, 10). Auf

diese Weise könnte eine autoimmune Hepatitis entstehen. Man muß aber annehmen, daß ein atypischer Metabolit bei genetisch determinierter Biotransformation jenes Hapten zu formen in der Lage ist. So müssen sich also Patienten, bei denen ein Leberschaden auf diese Art verursacht wird, von der normalen Population unterscheiden (13). Diese Auffassung wird zur Zeit von vielen Hepatologen vertreten und erklärt auch das äußerst seltene Auftreten einer Hepatitis nach Halothanexposition.

Nun beschreiben aber Klatskin und Kimberg 1969 (46) sowie Belfrage et al. 1966 (4) je einen Anästhesisten, der gegenüber Halothan sensibel war und das Bild einer Hepatitis entwickelte. Im ersten Fall hatte der Anästhesist eine positive Rheuma- und Asthmanamnese. Nach jeder Rückkehr an seinen Arbeitsplatz und damit Reexposition gegenüber Halothan traten Zeichen einer Hepatitis auf, die schließlich in eine Cirrhose überging. Subanästhetische Testdosen von Halothan (0,1 bis 0,2 % in O₂ für 5 Minuten) provozierten einen identischen Rückfall, charakterisiert durch Schüttelfrost, Fieber und akuten Hepatitisschub, was biochemisch und biopsisch gesichert wurde (46). Im zweiten Fall waren die Verhältnisse ähnlich. Der 32-jährige Anästhesist klagte am Ende einer dreieinhalbmonatigen Tätigkeit im OP-Saal über Müdigkeit und Erbrechen und stellte Gelbsucht fest. Reexposition und Provokation durch Halothan 2 Monate später bestätigten den Verdacht einer allergischen Genese.

Ähnliches wurde von einem Labortechniker berichtet (41).

Daß im Falle der Anästhesisten andere Noxen als Halothan in Frage kommen, scheint nahezu ausgeschlossen, einmal wegen des schnellen Verschwindens der Hepatitissymptome nach Ausschaltung der Halothannoxe,

zum anderen wegen der sehr kurzen Latenzzeit zwischen Exposition und Auftreten der Symptome und allergischen Phänomene. Bei dem von Klatskin (46) beschriebenen Fall kommt noch die Geschichte ähnlich sensibler Reaktionen dazu.

- h) Daß eine Cross-Sensibilisierung zwischen Halothan und Methoxyfluran diskutiert wird, zeigt eine andere Arbeit (42), die über einen Patienten berichtet, der nach Halothan-Kontakt allergische Zeichen und eine abnorme Bromsulphthaleinretention aufwies und 6 Wochen später an einer Methoxyflurananästhesie starb.

Paronetto und Popper (56) konnten im Laborversuch sowohl Lymphozytenstimulierung nach Halothan als auch nach Methoxyfluran feststellen. Cytotoxische Studien (23) über halogenierte Anästhetika zeigten, daß der cytotoxische Effekt von Methoxyfluran dann am größten war, wenn sich im Verdampfer Spuren von Halothan befanden.

Um die allergische Genese einer sogenannten Halothan-hepatitis zu verifizieren, bedient man sich gern der Lymphozytenstimulierung, in der Kenntnis, daß Antigene Lymphozytosen erzeugen, die selbst wieder induzierend auf Lymphozyten einwirken, was man an dem erhöhten Einbau von ^3H -Thymidin in die DNS der Lymphozyten nachweisen kann (58, 56). Dieses konnte man bei 10 von 15 Patienten mit sogenannter Halothan-hepatitis beweisen, nicht aber bei den Kontrollgruppen. Bei einigen Patienten war die Lymphozytenstimulation nach einmaliger Halothan- oder Methoxyfluranapplikation am größten, so daß es sich bei einer möglichen Halothan-Folgereaktion in der Leber auch um eine Idiosynkrasie handeln könnte. Die Bildung von antimitchondrialen Antikörpern ging meistens mit der Lymphozytenstimulierung Hand in Hand (58, 56).

Nach Paronetto und Popper (56) kann die Lymphozytenstimulierung als Differentialdiagnose für die sogenannte Halothanhepatitis und Virushepatitis angesehen werden und weist wie das Vorkommen anti-mitochondrialer Antikörper auf ein allergisches Geschehen hin.

Trotzdem dürfen beide Beobachtungen nicht als halothan- oder methoxyfluranspezifisch angesehen werden (62).

Erst recht sagen sie nichts über das Risiko aus, das Anästhesist und Personal bei chronischer Exposition eingehen. Auch muß man sich die Frage stellen, warum nicht mehr Menschen, die täglich mit Halothan in Kontakt kommen, eine Hepatitis auf allergischer Basis entwickeln, wie in den beiden von Klatskin (46) und Belfrage (4) beschriebenen Fällen.

Eine mögliche Erklärung dafür wäre, daß kleine Halothandosen, über einen längeren Zeitraum inhaliert, bei vielen exponierten Personen ebenso desensibilisierend wirken könnten (58).

- i) Zum Schluß sei noch auf andere in der Literatur diskutierte Faktoren hingewiesen, die sich für das operativ tätige Personal leberschädigend auswirken könnten.

Schattenfroh (67) weist auf Stresssituationen hin, allgemeine Dysregulationen, endogene Katecholaminausschüttung und Organminderdurchblutung, was zu einer unspezifischen Schädigung führen könnte.

Auch eine Aktivierung einer bereits latent vorhandenen Virus-Hepatitis (58), die zunächst durch natürliche Abwehrkräfte kontrolliert und dann durch die immunsuppressive Wirkung einiger Anästhesiemittel induziert wurde, wird als Entstehungsursache für einen möglichen Leberschaden erwähnt. Eine Schädigung einer bereits vorgeschädigten Leber (34) durch Halothan wird ebenso erörtert. Leberschäden bei Ratten durch

Äthylalkohol provoziert, verstärkten sich bei späteren Halothangaben (72). Ein additiv hepatotoxischer Effekt soll bei gleichzeitiger Röntgenstrahlenbelastung resultieren (34).

2. Nierenschäden (durch Methoxyfluran oder durch direkt wirkende toxische Metabolite)

Obwohl die Rolle des Methoxyflurans und seine Wirkung als mögliche nephrotoxische Substanz noch keineswegs vollkommen geklärt ist, ganz zu schweigen von einem sicheren Nachweis von Nierenschäden bei Anästhesisten verursacht durch Methoxyfluran, bedarf doch eine Statistik von Bruce (7) der näheren Erörterung (73). Bruce (7) befaßte sich mit Todesursachen unter Anästhesisten über einen Zeitraum von 20 Jahren und stellte fest, daß in der Zeit von 1957 - 1966, als Methoxyfluran in die Anästhesiologie eingeführt wurde, chronisches Nierenversagen doppelt so oft als Todesursache registriert wurde, als in dem vergleichbaren Zeitraum von 1947 - 1956.

Anästhesisten, die Konzentrationen von 1 - 10 ppm exponiert waren, besaßen noch 390 Minuten später nachweisbare Spuren von Methoxyfluran in ihrer Ausatemungsluft (21). Beobachtungen über die Verteilung flüchtiger Anästhetika zeigten, daß Methoxyfluran am längsten im Körper verweilt, mit besonderer Bevorzugung der Depotfette.

Corbett (21) hält unter bestimmten Bedingungen sogar einen Nachweis von Methoxyfluran oder dessen Metabolite über einen Zeitraum von Monaten oder Jahren nicht für unwahrscheinlich. Das würde bei chronischer Exposition der möglichen Entwicklung einer chronischen Fluorid-Intoxikation, mikrosomaler Enzyminduktion sowie teratogener und karzinogener Effekte Vorschub leisten. Vor allem anorganische Fluoride wie auch die Oxalsäure, die u.a. im Stoffwechsel des Methoxyflurans, das zu 50 % im Menschen metabolisiert wird, anfallen, sollen für Nierendysfunktionen mit verantwortlich sein. Patienten, die nach Methoxyflurannarkosen einen Nierenschaden erlitten, hatten stets einen erhöhten Fluorid- und Oxalsäuregehalt in Serum und Urin.

In Nierenbiopsien wurden Oxalsäureablagerungen festgestellt.

Man weiß heute, daß Methoxyfluran im Gegensatz zu Halothan direkt toxisch wirkt. Der Schweregrad der histologischen Veränderungen, vorwiegend am proximalen Tubulus, korreliert dabei signifikant mit Narkosedauer und verwendeter Dosis.

Injektionen von anorganischen Fluoriden bei Ratten verursachten genau dieselben Veränderungen, wie sie für Methoxyfluran typisch sind. Die Toxizität ließ sich nach Vorbehandlung mit Phenobarbital und im Zusammenwirken mit nephrotoxischen Therapeutika, wie Tetracyclinen und Gentamycin, steigern. In dieser Studie wurde aber ebenso festgestellt, daß für die Metabolrate des Methoxyflurans und auch in der Empfindlichkeit gegenüber anorganischen Fluoriden eine individuelle Disposition besteht (53). Van Dyke und Chenoweth (89) stellten in Versuchen mit Kaninchen fest, daß selbst geringe Konzentrationen von Methoxyfluran ausreichten, um den Gehalt von anorganischen Fluoriden in den Röhrenknochen deutlich zu erhöhen. Chronische Fluorosis gilt als Berufskrankheit bei Leuten, die gegenüber Ca F_2 und $\text{NaF} \times \text{AlF}_3$ exponiert sind (21).

Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion, nämlich eine verminderte Urea Clearance und Filtrationsleistung wurde bei Personen festgestellt, die fluoridhaltiges Wasser von 5 - 11 ppm tranken. Polyurie und akute Nephritis wurden sowohl nach chronischer Fluorid-Intoxikation als auch bei Patienten nach Methoxyflurananästhesie beobachtet (76, 24).

Nach Ansicht Lightons (49) scheint es möglich, daß N_2O auf Grund seiner sympathomimetischen Wirkung die renale Durchblutung reduziert, was sich additiv auf die Ausbildung eines Nierenschadens auswirken könnte.

Da anorganische Fluoride weitgehend für das toxische Verhalten des Methoxyflurans verantwortlich gemacht werden und der Betrag der anfallenden Fluoride der verwendeten Methoxyflurandosis proportional ist, stellt sich die Frage, ob eine Enzyminduktion beim Menschen, wie z.B. bei den Fischer- 344-Ratten (58) stattfindet, was eine Toxizitätssteigerung und damit erhöhtes Risiko bedeuten würde. In einigen Arbeiten (20, 61, 38) wird darauf hingewiesen, daß dies tatsächlich der Fall ist und zwar nicht nur für Methoxyfluran, sondern auch für Halothan, N_2O und Diäthyläther.

Ob jedoch die Konzentrationen von Methoxyfluran, denen der Anästhesist ausgeliefert ist, ausreichen, um eine solche unspezifische Enzyminduktion auszulösen, bleibt noch ungeklärt. Bei Ratten, die für solche Versuche gern herangezogen werden, im Vergleich zu Menschen aber eine vierfach gesteigerte Enzymaktivität besitzen (68), läßt sich eine Enzyminduktion durch Methoxyfluran selbst bei Anwendung subanästhetischer Dosen nachvollziehen (5).

3. ZNS - Alternationen.

a) Subjektive Beschwerden

Schon seit geraumer Zeit tauchen in der Weltliteratur immer wieder Klagen über subjektive Beschwerden von Seiten der Chirurgen und Anästhesisten auf, für die im besonderen Maße der Aufenthalt in den mit Narkosedämpfen und -gasen erfüllten Operationssälen verantwortlich gemacht werden.

So berichtet bereits 1925 Perthes (57) über Kopfschmerzen und Mattigkeit, selbst bei jungen Ärzten und wertet dieses als akute Vergiftungssymptome, während er Herzbeschwerden bei älteren Chirurgen als Folge einer chronischen Schädigung durch Inhalationsnarkotika ansieht.

Kirschner (44) meint, daß physische und psychische Anforderungen des operativ tätigen Personals in diesem Zusammenhang additiv wirken und sich deshalb der schädigende Anteil der Inhalationsnarkotika am Auftreten von Kopfschmerzen und anderen Symptomen einer genauen Bewertung entzieht.

Werthmann (92), der derselben Meinung ist, hält es für umso schwerer, die wirkliche Ursache festzustellen, je schleichender sich der schädigende Einfluß auswirkt und je unauffälliger und uncharakteristischer sich die ersten Symptome bemerkbar machen. Er liefert einen Beitrag zur chronischen Ätherintoxikation und ergänzt die oben genannten subjektiven Beschwerden, indem er über einen Chirurgen nach 15-jähriger Tätigkeit berichtet, der über ein Nachlassen der physischen und psychischen Kräfte, schnelles Ermüden, über großes Schlafbedürfnis bei Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Reizbarkeit und Kurzatmigkeit klagt. An objektiven Befunden stellt er eine allgemeine Neigung zu Parodontopathien, EKG-Veränderungen, wie bei leichten Myokardschäden, sowie

Eosinophilie einhergehend mit Lymphozytose fest. Diese Symptome verschwanden nach 6-wöchigem Urlaub und waren nach Installation einer Ventilationsausrüstung nicht mehr feststellbar.

Obwohl heute andere Narkotika im Gebrauch sind, wird in vielen Veröffentlichungen (73, 72) deutlich, daß die subjektiven Beschwerden geblieben sind. Schulze et al. (72) machten die Beobachtung, daß bei chronischer Exposition gegenüber Halothan obengenannte Beschwerden, besonders in den ersten Monaten des Umganges mit Halothan, ausgeprägt sind und erst im Laufe der Zeit eine gewisse Adaptation eintritt. Vaismann (91) untersuchte die Arbeitsbedingungen von 354 russischen Anästhesisten, die u.a. mit Halothan und N_2O arbeiteten. Neben Kopfschmerzen, Müdigkeit und Entzündungen des Atmungstraktes, gab ein Teil der Befragten außerdem zentralnervöse, gastrointestinale sowie Atembeschwerden an.

Daß Kopfschmerzen eine Folge der direkten Wirkung von flüchtigen Anästhetika auf Hirn und cerebrale Gefäße sein können, wird von einigen Autoren betont (91, 72). Verwendung von Halothan in Konzentrationen bis zu 4 % erhöht die cerebrale Durchblutung entsprechend der cerebralen Vasodilatation. Dies könnte die Ursache für das Entstehen von Kopfschmerzen sein.

Tyrell und Feldmann (72) berichten von postoperativen Kopfschmerzen, über die 60 % aller Patienten nach Halothananästhesie bei Spontanatmung, 44 % bei Anwendung von Halothan und kontrollierter Beatmung klagten. Die mit Halothan narkotisierten Patienten konnten Art, Dauer und Lokalisation der Kopfschmerzen genauestens spezifizieren, während nur 12 % einer dritten Gruppe, die unter Verwendung von N_2O , O_2 und Tubocurarin anästhesiert wurden, Kopfschmerzen angaben, wobei ihre Aussagen eher vage und unspezifisch waren.

b) Funktionelle Veränderungen

der cerebralen bioelektrischen Aktivität bei Anästhesisten nach Exposition gegen Halothan und N_2O konnten Schöntube und Schädlich (70) anhand von Elektroencephalogrammen nachweisen.

Die Untersuchungen wurden bis 15 Minuten nach beendetem "Schadstoffeinfluß" durch Halothan und N_2O durchgeführt (Narkosetechnik - halboffenes System), bei einer Halothan-Raumluftkonzentration von 13,3 ppm bis 45,1 ppm. Zum Vergleich wurde dieselbe Anzahl von Elektroencephalogrammen innerhalb des gleichen Zeitraumes, aber an einem Arbeitstag ohne "Schadstoffbelastung" geschrieben. Die Auswertung ergab, daß sich das normale Frequenzspektrum nach vorausgegangener Schadstoffbelastung deutlich zugunsten der langsameren Wellen verschoben hatte und zwar mit einem Theta-Wellen-Anstieg um 400 % vom Ausgangswert, bei eingestreuten Delta-Wellen. Die Alpha-Wellen- und die Beta-Wellen-Aktivität war um 22% bzw. 57 % vom Ausgangswert zurückgegangen.

Die Autoren (70) halten es für bewiesen, daß es sich nicht um physiologische Ermüdungserscheinungen handelt, sondern daß jede im Arbeitsbereich des Anästhesisten tätige Person ähnliche EEG-Veränderungen zeigen wird, wobei Quantität und Qualität der bioelektrischen Aktivitätsänderungen nicht so sehr von der angewandten Narkosetechnik, sondern eher von der Expositionsdauer und mittleren Arbeitsplatzkonzentration abhängen. Darüber hinaus halten es die Verfasser (70) auf Grund der statistischen Bearbeitung der gewonnenen Ergebnisse für gerechtfertigt, jene Veränderungen mit den häufig beklagten subjektiven Beschwerden direkt in Verbindung zu bringen.

Obwohl ein endgültiger Beweis für die alleinige Halothanwirkung auf die cerebrale bioelektrische

Aktivität in dieser Studie nicht erbracht wird, erscheinen den Autoren (70) die N_2O -Konzentrationen im Operationssaal zu gering, um äquivalente Aktivitätsänderungen hervorrufen zu können.

Es ist zwar kein ursächlicher Zusammenhang zwischen Depressionen und Suicid auf der einen und chronischer Exposition gegenüber Spurenkonzentrationen flüchtiger Anästhetika auf der anderen Seite (39) zu erkennen, dennoch sei an dieser Stelle auf die Statistik von Bruce et al. (51) verwiesen, die sich mit Todesursachen unter Anästhesisten befaßt. Hier fällt auf, daß die Todesursache "Selbstmord" unter Anästhesisten mehr als doppelt so häufig registriert ist, als bei vergleichbaren sozioökonomischen Gruppen. Die hohe Todesrate bei Anästhesisten unter 45 Jahren ist dabei von besonderem Interesse (7).

4. Immunsuppressive Auswirkungen flüchtiger Anästhesiemittel.

a) Maligne Erkrankungen des Lymphatischen und reticuloendothelialen Systems.

Von ebenso großer Bedeutung ist die erhöhte Mortalität der Anästhesisten an Malignomen des lymphatischen und reticuloendothelialen Systems, wie sie in der retrospektiven Studie von Linde und Bruce (7) deutlich zum Ausdruck kommt. So starben von 441 Mitgliedern der "American Society of Anesthesiologists" 17 an jenen Neoplasmen, während die Todesrate an malignen Tumoren des Respirations- und Gastrointestinaltraktes verglichen mit Todesursachen der Gesamtbevölkerung vergleichsweise gering war.

Ein Viertel aller Neoplasmen konnten als bösartige Tumore des lymphatischen und reticuloendothelialen Systems diagnostiziert werden, doppelt so häufig als bei der weißen männlichen Population der USA. Obwohl es zur Zeit für diese statistische Signifikanz keine befriedigende Erklärung gibt, lag es auf der Hand, die besondere berufliche Exposition der Anästhesisten mit ihrem täglichen Kontakt mit kleinen Mengen flüchtiger Anästhetika näher zu beleuchten und im Tierversuch nachzuvollziehen. Es konnten zwar keine Malignome erzeugt werden, doch ergab eine Exposition von Mäusen gegen 0,1 % Halothan Spuren einer lymphoiden Hyperplasie der Milz, bei Ratten vergrößerte sich die Milz nach Exposition gegen 0,01 % Halothan sogar um das Doppelte (11).

Eine Strahlenbelastung als mögliche Ursache für das gehäufte Auftreten jener lymphatischen Tumore in Erwägung zu ziehen, erscheint nicht zulässig (39), da die Todesursache Leukämie, u.a. auch als eine Folge deletärer Strahlenwirkung bekannt (50), bei Anästhesisten nicht häufiger als bei der übrigen

Bevölkerung genannt wird.

Da man weiß, daß chemische Immunsuppressiva, therapeutisch angewandt bei Transplantatempfängern, das Auftreten maligner lymphatischer Tumore begünstigt, stellen sich notwendigerweise zwei Fragen:

Können flüchtige Anästhetika immunsuppressiv wirken und wenn ja, bedeutet eine berufliche Exposition gegen gas- oder dampfförmige Anästhesiemittel somit eine chronische Immunsuppression und Vorschub für oben genannte Tumorentwicklung. Bruce (11) der Lymphozytenkulturen von Anästhesisten mit Phytohämagglutinin stimulierte, konnte in seinen Versuchen mit subanästhetischen Halothankonzentrationen keine immunsuppressiven Vorgänge feststellen, will jedoch nicht ausschließen, daß irgendein Anästhesist unter Tausenden bei beruflicher Exposition gegen Halothan eine Immunsuppression erleidet.

Da durch immunologisch determinierte Vorgänge die natürliche Abwehr gegen die verschiedensten Krebsformen, wie auch der

- b) Verlauf bakterieller Erkrankungen weitgehend mitbeeinflusst werden, soll an dieser Stelle kurz die Wirkung einiger flüchtiger Anästhesiemittel auf die Immunabwehr dargestellt werden mit den möglichen Konsequenzen für das Personal.

Es ist bekannt, daß Anästhetika vor allem den afferenten Mechanismus der Immunabwehr, also Erkennung des Antigens und dessen Phagozytose durch fixe Zellen und durch Phagozyten, aber auch den efferenten Teil der Abwehr mit seiner Produktion von Antikörpern in großen Lymphozyten und Plasmazellen vorwiegend negativ beeinflussen (9).

Sowohl die fokale Akkumulation von Neutrophilen als auch deren Diapedese ließ sich in vitro durch Halothan

und Äther blockieren. Auch der nächste Schritt, die Phagozytose des Antigens durch Leukozyten konnte man in Tierversuchen durch Äther, Chloroform in hohen Konzentrationen und durch Halothan negativ beeinflussen (9).

Ob der depressive Effekt fast allerim Gebrauch befindlichen Anästhetika auf Leukozyten und vor allem Lymphozyten bei prolongierter Anwendung auf einer direkten toxischen Wirkung (84) beruht oder eher unspezifisch ist (74), bleibt zur Zeit noch ungeklärt.

Dessen ungeachtet wurde schon 1903 durch die Versuche von Snel (79) deutlich, daß Anästhesiemittel bei einigen Tierspezies Infektionen Vorschub leisten und in ihrem Verlauf verschlimmern können. Äther, Chloroform und Chloralhydrat z.B. erhöhen die Milzbrandmortalität bei "Guinea-Schweinen" in deutlicher Abhängigkeit zur Anästhesiedauer; Äther und Chloroform verschlimmern bei Kaninchen Streptokokken- und Pneumokokkeninfektionen.

Es gibt zwar keine Anhaltspunkte dafür, daß Anästhesiemittel den Menschen für bakterielle Infektionen prädisponieren (40), aber die Tatsache, daß der Betrag der Leukozytendepression von der Dauer der Exposition gegen Anästhesiemittel abhängt (65), könnte sich für Anästhesist und operativ tätiges Personal schädlich auswirken, obwohl es sich "nur" um Konzentrationen gemessen in ppm handelt.

- c) Die Auswirkung von Anästhesiemitteln auf virale Infektionen und anaphylaktische Reaktionen scheint gänzlich anders als die auf bakterielle zu sein.

In vitro werden Viren u.a. nach ihrer Empfindlichkeit gegenüber flüssigem Äther klassifiziert. Einige Studien weisen darauf hin, daß eine Vielzahl von Anästhesiemitteln Tiere vor viralen Infektionen schützen

können, insbesondere Äther. Daß dabei die benötigten Konzentrationen niedriger als in vitro Versuchen sind, läßt vermuten, daß es sich hier um einen Einfluß von Anästhetika auf die Replikation von Viren handelt (26, 83).

Äther scheint auch dasjenige Anästhesiemittel zu sein, das bei Tieren den größten Schutz vor anaphylaktischen Reaktionen bietet. Halothan, N_2O , Cyclopropan und Pentobarbital haben in dieser Hinsicht eine weit schwächere Wirkung. Daß es sich hierbei nicht um eine Reaktion mit dem Antigen-Antikörper-Komplex handelt, sondern um eine Beeinflussung seiner chemischen Mediatoren (z.B. Histamin oder Serotonin) und ihrer Aktionen an bestimmten Wirkorten, erscheint einigen Autoren (28) wahrscheinlicher. So konnten auch Katz et al. (43) feststellen, daß bei einem narkotisierten Patienten die typischen anaphylaktischen Symptome nach Manifestwerden einer Penicillinallergie in positivem Sinne modifiziert waren (9).

Ob für den Anästhesisten auf Grund seiner besonderen beruflichen Exposition auch mit einem gewissen Schutz vor viralen Infektionen und anaphylaktischen Reaktionen zu rechnen ist, muß an dieser Stelle reine Spekulation bleiben und bedarf gezielter Untersuchungen, die sich mit seiner speziellen Situation befassen.

Zum Schluß dieses Kapitels sei noch einmal die erhöhte Todesrate der Anästhesisten an Neoplasmen des lymphatischen Gewebes erwähnt. Bruce et al. (9) vermuten, daß subanästhetische Dosen von Anästhesiemitteln, ganz im Gegensatz zu klinischen Konzentrationen, in der Lage sind, die Teilung der Zelle, also auch die der Tumorzelle zu stimulieren, was für Halothan und Äther in Versuchen mit heteroploiden Mäusezellen nachgewiesen wurde. Dies leitet über zu dem nächsten Kapitel, welches die Wirkung flüchtiger Anästhetika auf die Zelle und ihre teratogenen und embryotoxischen Potenzen darstellen soll.

5. Embryotoxische und teratogene Schäden

a) Spontanaborte.

Statistische Erhebungen in Amerika (19), Dänemark (3) und Rußland (91), die sich mit Fehl- und Frühgeburten bei weiblichen Anästhesisten sowie mit Mißbildungen deren Kindern befassen, werfen erneut die Frage der chronischen Toxizität flüchtiger Anästhesiemittel auf, mit ihren möglichen embryotoxischen und teratogenen Aktivitäten und schädlichen Einflüssen auf Zelle und Zellteilung.

Cohen et al. (19) befragten in einem Zeitraum von 1966 - 1970 62 schwangere OP-Schwestern und 92 Pflege-schwestern, die angaben, daß 29,7 % bzw. 8,8 % aller Schwangerschaften mit Fehlgeburten endeten; ein Vergleich zwischen 50 weiblichen Anästhesisten und 81 Ärztinnen aus anderen Disziplinen ergab in einem 6-Jahreszeitraum ein Verhältnis von 37,8 % zu 10,3 % Fehlgeburten.

Weiter wurde festgestellt, daß die Fehlgeburten bei beiden exponierten Gruppen zwei Wochen früher (8. Woche) als bei den Kontrollgruppen (10. Woche) eintraten. Das gering höhere Alter der weiblichen Anästhesisten und OP-Schwestern dürfte nach Auffassung der Autoren nichts mit der erhöhten Inzidenz an Fehlgeburten bei diesen beiden Berufsgruppen zu tun haben. In ihren Lebensgewohnheiten, wie Rauchen, Trinken, Freizeit usw. und in ihrem allgemeinen Gesundheitszustand stimmten die exponierten Personen durchaus mit den Personen der Kontrollgruppe überein. Obwohl hier kein Kausalzusammenhang zwischen ständiger Exposition gegen Spurenkonzentrationen von Anästhesiemitteln und dem Auftreten von sozusagen verfrühten Fehlgeburten nachgewiesen werden konnte, erhärtete sich doch der Verdacht, daß ein solcher Zusammenhang besteht.

Das konnten auch Askrog und Harvald (3) bestätigen, die Schwangerschaftsverläufe und-ergebnisse unter Anästhesistinnen, OP-Schwestern und Gattinnen männlicher Anästhesisten erfragten. Sie legten besonderes Augenmerk auf die Schwangerschaften, die während der Tätigkeit auf der Anästhesieabteilung eingetreten waren, um in einem Vergleich mit Schwangerschaften, die vorher oder außerhalb jener Tätigkeit eintraten, mögliche schädliche Einflüsse aufzuzeigen, die sich durch Langzeitumgang mit flüchtigen Anästhetika ergeben könnten.

Es wurden 212 Schwangerschaften untersucht, die vor und 392, die während der Beschäftigung auf der Anästhesieabteilung endeten. Es zeigte sich, daß die Aborthäufigkeit der exponierten Gruppen mit ca. 20 % wesentlich höher war, als bei den Frauen, die vor Anstellung auf einer Anästhesieabteilung eine Gravidität durchmachten (unter 10 %). Das gleiche war erstaunlicherweise bei den Ehefrauen der Anästhesisten zu beobachten.

Ebenso ließ sich eine Korrelation zwischen längerer Tätigkeitszeit und steigender Aborthäufigkeit nachweisen, wie auch das Auftreten von Frühgeburten, abnehmenden Knabengeburten und Mißbildungen deutlich zu Ungunsten der Anästhesieschwestern und Anästhesistinnen, die eine Schwangerschaft während des Umganges mit Anästhesiemitteln durchmachten, verschoben war.

Vaismann (91), der in seinem Bericht über 350 Anästhesisten und deren Arbeitsbedingungen 31 weibliche Anästhesisten vorfand, die schwanger waren, stellte fest, daß 18 der Graviditäten mit einem spontanen Abort endeten, 2 mit einer Frühgeburt, ein Kind hatte einen kongenitalen Defekt. Nur 7 der insgesamt 31 Schwangerschaften endeten mit der Geburt eines normalen

Kindes. Er machte für diese Tatsache die chronische Inhalation von Anästhesiedämpfen und -gasen, einhergehend mit Stressituationen und übermäßiger Arbeitsbeanspruchung, verantwortlich.

Obwohl Anlage und Ergebnis aller 3 oben aufgeführten Studien auf einen Zusammenhang zwischen beruflicher Exposition gegen niedrige Konzentrationen dampf- oder gasförmiger Anästhesiemittel, mit deren Langzeitinhalation und dem Auftreten von Früh- und Fehlgeburten sowie möglicher teratogener Schäden abzielen möchten und letztlich auch bekräftigen, müssen dennoch bis zur endgültigen Aufklärung jener Ergebnisse auch andere Faktoren in die Untersuchung mit einbezogen werden. So bedürfen auch die im Operationssaal verwendeten Sprays und Lösungen einer näheren Überprüfung (39).

Ganz ausgeschlossen erscheint es, an dieser Stelle irgendein Anästhesiemittel, wie z.B. das sehr häufig benutzte Halothan und Methoxyfluran als das allein schuldige Agens anzusehen, denn Konzentrationen von N_2O , Cyclopropan, Äther usw. können ebenso in der Operationssaalluft nachgewiesen werden.

Bei der Beurteilung von Spontanaborten ist weiterhin zu beachten, daß Spontanverlust des Konzeptus vor der 20. Woche der Schwangerschaft kein ungewöhnliches Ereignis ist, daß Lebensgewohnheiten, der allgemeine Gesundheitszustand und das Alter der Schwangeren, wie auch die rassische Zugehörigkeit Verlauf und Ausgang der Schwangerschaft beeinflussen (12).

In Nordamerika enden 15 % der Schwangerschaften in Spontanaborten. Davon ist die weiße Bevölkerung auffallend häufiger betroffen als die schwarze Population. Ein Drittel aller Spontanaborte zeigen Chromosomenveränderungen des Konzeptus, deren Ätiologie noch weitgehend unerforscht ist.

b) Kongenitale Schäden.

Von einigen Pharmaka weiß man, daß sie sich negativ auf die Schwangerschaft auswirken, von anderen, daß sie embryotoxisch oder sogar teratogen wirken (12). Wie stellt sich dieses Problem aber für flüchtige Anästhesiemittel dar? Bedeutet die Tatsache, daß viele Anästhetika, Narkotika und Tranquillantien in die normale Zellteilung eingreifen, daß sie potentiell teratogen sind, wie z.B. Thalidomid, ein für zunächst harmlos gehaltenes Sedativum (2, 1).

Diese Frage kann man vorweg mit nein beantworten, da man bis heute nicht einmal weiß, ob mitotische Veränderungen unbedingt mit möglichen teratogenen Effekten in Verbindung zu bringen sind (2).

Auch die früher weit verbreitete Ansicht, daß der Angriff von Anästhetika auf die sich teilende Zelle, ähnlich wie im Falle des Colchizins, ausschließlich in der Metaphase der Mitose stattfindet, konnte sich nicht bestätigen (8). Es scheint vielmehr so zu sein, daß flüchtige Anästhetika den normalen Zyklus der Zelle dahingehend beeinträchtigen, als sie die DNS-Synthese, die zwischen zwei mitotischen Teilungen stattfindet, verlängern. Dies konnte für Halothan an Darmepithelzellen der Ratte demonstriert werden. Die DNS-Synthese vollzog sich bei Anwendung von 0,1 % Halothan in 7,9 Stunden, bei 0,5 % Halothan dauerte der Vorgang 10,2 Stunden. Unter normal atmosphärischen Bedingungen benötigen diese Zellen 6,1 Stunden zur Synthese ihrer DNS. Weiterhin wurde in dieser Studie deutlich, daß sich der Effekt von Halothan selektiv auf die DNS-Synthese beschränkte, während andere Phasen des Zellzyklus unberührt blieben (8).

Ob diese Vorgänge oder die Tatsache, daß Anästhesiemittel Membranpermeabilität und -transport negativ beeinflussen, was für den Embryo zu einem besonderen

Zeitpunkt der Organogenese eine erschwerte Versorgung mit Nährstoffen bedeuten könnte, für das Auftreten von Mißbildungen verantwortlich ist, kann zur Zeit nicht beantwortet werden (39).

So ist es an dieser Stelle sinnvoll, embryotoxische und teratogene Potenzen einiger flüchtiger Anästhesiemittel aufzuzeigen, wie sie sich im Tierversuch darstellen, ohne dabei den genauen Mechanismus zu kennen.

Als erstes seien die Studien von Schwetz (75) aufgeführt, der zur Frage der Teratogenese durch die Inhalationsnarkotika Chloroform, Äther, Halothan und Methoxyfluran an drei aufeinanderfolgenden Tagen des Früh- und Spätstadiums der Organogenese trächtige Ratten und Mäuse einer einstündigen Narkose mit äquipotenten Dosen jener Mittel unterwarf. Hinsichtlich der Resorptionen hatte Chloroform bei beiden Tierarten den größten Effekt, Methoxyfluran den geringsten. Beide Spezies hatten aber auch Würfe, bei denen die fetale Resorption geringer als bei den Kontrolltieren war. Im teratogenen Potential der vier Inhalationsnarkotika zeigten sich Unterschiede deutlich im quantitativen Auftreten von Mißbildungen. Obwohl bei allen Narkotika viele Anomalien gemeinsam auftraten, war doch zu sehen, daß manche Mißbildungen ganz spezifisch für das verwendete Agens waren. So verursachte nur Methoxyfluran eine verminderte Ossifikation des Gehirnschädels und ein Längenwachstum der Röhrenknochen,

nur Chloroform erzeugte Gaumenspalten und

nur bei Halothan trat Schwanzlosigkeit ein.

Das ist nach Ansicht des Autors ein Beweis, daß nicht die Narkose, sondern das Narkotikum selbst Ursache der Entstehung der Anomalien ist.

Trotzdem verdient es nach seiner Meinung allein Chloroform als teratogen bezeichnet zu werden.

Für Äther, Halothan und Methoxyfluran sei höchstens der Begriff "embryotoxisch" angebracht, da viele der beobachteten Anomalien einfach Verzögerungen der normalen Entwicklung waren, und die funktionelle Bedeutung der verzögerten Entwicklung noch einer sorgfältigeren Auswertung bedarf.

In anderen Versuchen (59), in denen niedrigere Konzentrationen von Halothan und Diäthyläther (0,7 - 1%) als in den vorherigen benutzt wurden, zeigten die Foeten schwangerer Ratten, welche für 10 Tage bei täglich 5 Stunden den beiden Inhalationsanästhetika exponiert waren, keine inneren und äußeren Anomalien. Das einzig Auffällige war die geringere Größe bei den Nachkommen der halothanexponierten Ratten. So gibt es in der Weltliteratur einige Berichte, die die teratogenen Potenzen, auch anderer bisher noch nicht erwähnter Inhalationsnarkotika wie Cyclopropan, Fluorexene, Tetrafluorbromethan und Trichlorethylene in höheren Konzentrationen deutlich machen (94, 78), genau so viele Berichte haben aber auch negativen Charakter (78).

Außerdem ist wegen der verwendeten Konzentrationen und der Auswahl der Versuchstiere keine Extrapolation auf klinische Belange erlaubt. So kann man, ausgehend von Tierversuchen, nicht auf das tatsächliche Risiko schließen, das schwangere Anästhesistinnen und OP-Schwwestern bei beruflicher Exposition eingehen.

c) Knochenmarkdepressionen nach N_2O -Exposition.

Erwähnenswert ist noch die heutige Beurteilung der pharmakologischen Aktivitäten des N_2O mit seinen depressiven Nebenwirkungen auf die Zelle. Bislang wurde angenommen, daß Lachgas ein inertes Anästhesiemittel sei, mit keinerlei toxischen Eigenschaften (27). Erste Vorbehalte tauchten 1956 auf, als Lassen et al. (47) Tetanuspatienten mit prolongierter N_2O -Anästhesie

behandelte. Die hämatologische Kontrolle ergab, daß zwei Patienten eine fatale aplastische Anämie entwickelten, die sich nach Absetzen von N_2O wieder normalisierte.

Der depressive Effekt des Stickoxyduls auf Zellen des Knochenmarks konnte auch in einer anderen Studie (48) nachgewiesen werden, in der über zwei Patienten mit einer chronisch myeloischen Leukämie berichtet wird. Überlange Inhalation von N_2O verursachte bei diesen Patienten eine beträchtliche Reduktion der myeloischen weißen Zellen und Thrombozyten. Daß fast ausschließlich die weißen Zellen und unter diesen die granulocytischen Formen in größerem Maße als die lymphoiden, und ebenso die Thrombozyten durch N_2O reduziert werden, wobei die Erythrozyten wahrscheinlich nicht angetastet werden, wird auch an anderer Stelle deutlich (32, 94, 49). Die embryotoxischen und teratogenen Bilder, induziert durch N_2O , reichen von neurologischen Schäden bei Hühnchen, bis zu Zwergwuchs, Resorptionen und Skelettanomalien bei Ratten (94, 27). Wie auch bei den anderen Inhalationsnarkotika ist hinsichtlich der teratogenen Möglichkeiten des N_2O eine Extrapolation auf klinische Belange nicht zulässig.

Was die hämatologischen Befunde anbelangt, hat eine überlange N_2O Administration, wie oben gezeigt, durchaus ernste Folgen für den Patienten. Nach Meinung Leightons et al. (49) könnte die hämopoetische Wirkung von N_2O für das medizinische Personal von noch größerer Bedeutung sein, da es nicht wie gewöhnlich der Patient einem einmaligen, sondern einem täglichen Kontakt mit N_2O ausgesetzt ist.

6. Negative Auswirkung auf die Hämostase

Ueda (87) berichtet über negative Auswirkungen von Methoxyfluran, Halothan, Diäthyläther, Cyclopropan und N_2O auf die Hämostase, die in klinisch angewandten Drucken die Aggregation von Blutplättchen, induziert durch ADP, zu 50 % verhinderten. Dieser Effekt beruht wahrscheinlich auf einer Stabilisierung der Membranen von Blutplättchen. Auch an eine Behinderung der Freigabereaktion der Blutplättchen wird gedacht (54). Ob Spurenkonzentrationen flüchtiger Anästhetika einen ähnlichen Effekt haben, ist nicht bewiesen (39). Ob also das vermehrt auftretende Nasenbluten bei Anästhesisten unter diesem Aspekt zu sehen ist, bedarf einer gezielten Nachforschung.

III. Schlußfolgerung

(mit Vorschlägen die berufliche Situation
des medizinischen Personals zu verbessern)

Es wurde in dieser Arbeit gezeigt, daß das medizinische Personal Spurenkonzentrationen gas- oder dampfförmiger Anästhesiemittel exponiert ist. Mögliche und tatsächliche Gefahren, die sich auf Grund einer chronischen Exposition für das operativ tätige Personal ergeben, wurden aufgeführt und verschiedene Meinungen, wie sie sich in der Literatur darstellen, kritisch gegenübergestellt.

Zur Bewertung des bisher Gesagten bedarf es aber noch der Erörterung einiger Gesichtspunkte, die die Problematik deutlich machen, die aus der besonderen beruflichen Situation des medizinischen Personals resultiert.

Die erste Schwierigkeit liegt auf arbeitshygienischem Gebiet und besteht in der mangelhaften toxikologischen Sicherung der verwendeten Anästhesiemittel. So existieren bis heute noch keine maximalen Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Werte) für Halothan und Methoxyfluran.

Aber auch die Tatsache, daß einige flüchtige Anästhesiemittel, wie z. B. Äther und Chloroform, in MAK-Werten erfaßt sind, bedeutet nicht unbedingt absoluten Schutz für den Anästhesisten. Denn MAK-Werte sind empirische Werte und keine physikalisch-chemischen Konstanten oder gar Sicherheitskonstanten. Sie leiten sich entweder aus langjährigen Erfahrungen an Menschen oder aus langfristigen Tierversuchen ab und werden alljährlich von der Deutschen Forschungsgesellschaft aufs Neue überprüft (55).

So ist auch die arbeitsmedizinische Bedeutung der verschiedenen Konzentrationen flüchtiger Anästhetika, die in der Luft von Operationssälen gemessen wurden,

unterschiedlich zu bewerten. Während bei dem einen Anästhesiemittel eine Erhöhung der registrierten Konzentrationen um einige ppm vielleicht nur eine Belästigung der im OP tätigen Personen bedeutet, könnte dies bei einem anderen schon eine ernste Gesundheitsgefährdung für das medizinische Personal darstellen. Dies hängt nicht zuletzt davon ab, ob das verwendete Agens indirekt oder direkt toxisch und damit konzentrationsabhängig wirkt.

Aber auch die exponierten Personen sind unsichere Parameter, wenn man einen einheitlichen Mechanismus der möglichen Gefährdung bei beruflicher Exposition gegen Anästhesiemittel diskutieren will. Auch läßt sich aus genau denselben Gründen das Risiko nicht absolut voraussagen, das Anästhesist und Personal während ihrer Tätigkeit eingehen, denkt man an die unterschiedlichen Resorptions-, Metabol- und Ausscheidungsverhältnisse der verschiedenen Stoffe bei den betreffenden Personen. Aber nicht nur physiologische und genetisch determinierte Unterschiede, sondern auch der unterschiedliche Gesundheitszustand der einzelnen sowie Arbeitsbelastung und Stress lassen den ursächlichen Anteil der schädigenden Faktoren nur schwer erkennen. Weiterhin ist zu beachten, daß man zwar ein als potentiell toxisch erkanntes Anästhesiemittel in seiner Indikation für den Patienten einschränken und auch durch Einführen von MAK-Werten das berufliche Risiko des medizinischen Personals limitieren kann, man kann letzteres aber nicht für Gemische von Dämpfen oder Gasen verschiedener Anästhesiemittel. So müßte in weiteren Studien vermehrt der Frage nachgegangen werden, ob sich die verwendeten Anästhetika in ihrer schädlichen Wirkung gegenseitig addieren oder potenzieren können, oder ob ein Antagonismus besteht. Welche Rolle dabei im Operations-

saal angewandte Sprays und Lösungen spielen, wie auch eine mögliche Strahlenbelastung des medizinischen Personals, bedarf ebenso noch näherer Nachforschung.

Ein anderes Problem ergibt sich daraus, daß flüchtige Anästhesiemittel bei bestimmten Menschen sensibilisierend wirken können, und daß auch Cross-Sensibilisierungen möglich sind, wie im Hauptteil ausführlich dargestellt wurde. Hier gibt selbst eine Reduktion der im OP angetroffenen Konzentrationen auf Werte von noch unter 1 ppm, was trotz allem Optimismus in nächster Zukunft nicht zu erwarten sein wird, bei entsprechend disponierten Personen keine Sicherheit gegen das Auftreten von allergischen Reaktionen.

Ein anderer Grund für die mangelnde Sicherheit bei Exposition gegen sensibilisierende Agentien, besteht in der Schwierigkeit Sensibilisierungsvorgänge im Tierversuch zu reproduzieren. Dies leitet über zu dem eigentlichen Kernproblem, auf der Suche nach den wirklichen Gefahren für das medizinische Personal.

Man muß sich deutlich vor Augen halten, daß das medizinische Personal niedrigen Konzentrationen differenter Stoffe über eine sehr lange Zeit ausgeliefert ist. Genau umgekehrt liegen die Verhältnisse beim Patienten. Demnach unterscheiden sich auch die Schädigungsprinzipien bei beiden Gruppen. Das bedeutet für das Personal, daß es eher mit einer chronischen Schädigung zu rechnen hat, die sich über 20 Jahre und mehr erstreckt, was in doppelter Hinsicht von Belang ist. Zum einen kann sich die Gefährdung der Gesundheit langsam und schleichend einstellen, zum anderen entzieht sich der Nachweis einer chronischen Schädigung über einen solchen Zeitraum aus begreiflichen Gründen einer tierexperimentellen Nachforschung.

Daß man das medizinische Personal aber einem solchen gesundheitlichen Risiko aussetzt, bei dem es sozusagen als Objekt zum Nachweis einer chronischen Schädigung dient, erscheint bei den heutigen Mitteln ganz und gar unnötig und auch unzulässig.

So sollen abschließend noch einige Vorschläge gemacht werden, mit dem Ziel, die Situation, wie sie sich für den Anästhesisten und das medizinische Personal darstellt, zu verbessern und das berufliche Risiko der betreffenden Personen zumindest einzuschränken. Das kann man auf verschiedenen Wegen erreichen, z.B. durch

1. Verhinderung der Pollution von Narkosegasen und -dämpfen in die Raumluft:
 - a) Ableitung der schädlichen Gase mittels Schlauchsystemen,
 - b) Filterung der überschüssigen Gase in speziellen Filterpatronen,
 - c) Evakuieren der gesamten Raumluft mit Hilfe klimatechnischer Maßnahmen.

Die Wirksamkeit der einzelnen Methoden, wie auch ihr Konstruktionsaufwand, ist sehr unterschiedlich und wird durch bauliche Gegebenheiten weitgehend mitbestimmt. So zielen die meisten Versuche wegen den vorgegebenen Verhältnissen in den zum Teil veralteten Operationssälen darauf, das Überdruckventil abzudichten, oder die ausströmenden Gase aufzufangen und abzuleiten oder abzufiltern. Neukonstruktionen des Operationstraktes unter Berücksichtigung modernster Be- und Entlüftungsanlagen werden aber ebenso genannt.

Konstruktionen, wie die Claubergtülle, Nadelventile, sogenannte "gas traps" und viele andere vermögen auftretende Dämpfe und Gase am Überdruckventil aufzufangen, von wo sie mittels Schläuchen und Absaugventilen

direkt ins Freie oder in die Klimaanlage abgeleitet werden können. Daß jene Konstruktionen in der Lage sind, die durchschnittlichen Konzentrationen von beispielsweise Halothan in der Luft von Operationssälen um 90 - 85 % zu reduzieren, konnten Whitcher et al. (93) nachweisen.

Fehlen im Operationssaal Vorrichtungen, die Gase und Dämpfe aus dem Raum transportieren, so bietet sich die Anwendung von Filtern an. Schulze et al. (72) berichten über die guten Eigenschaften der Aktivkohle zur Absorption von Halothan und schlagen einen entsprechenden Halothan-Absorber vor. Die Firma Draeger stellt spezielle Narkotika absorbierende Filter her, deren Anwendung in Zukunft für alle Halothan-, Methoxyfluran- und Enflurannarkosen obligatorisch sein sollte (33). Zu beachten ist bei deren Verwendung aber nicht nur die anfallende Gasmenge, sondern auch der Zeitraum, in dem die Beladung erfolgt, damit die Aufnahmekapazitäten nicht überschritten werden.

Eine andere Lösung des Problems liegt in der Klimatisierung von Operationsräumen, eine Möglichkeit von der man besonders bei Neubauten Gebrauch machen sollte. Grimmeisen (34) hält eine 100 %ige Frischluftzufuhr für notwendig, eine einfache Umwälzung der Luft oder gar die Installation gewöhnlicher Ventilatoren diene lediglich "zur Befächelung" der im OP tätigen Personen. Bei Verwendung des Nichtrückatmungssystems müsse eine Luftumwälzung alle 10 Minuten vonstatten gehen, um die Konzentrationen unter 1 ppm zu halten (93), was aber auch eine starke Zugluftbelästigung des Operationspersonals bedeuten würde. Auf die technischen Einzelheiten soll hier nicht näher eingegangen werden.

2. Einführung anderer Narkosesysteme.

Das würde in letzter Konsequenz ein geschlossenes System bedeuten (31). Obwohl in seiner technischen

Bedienung weitaus diffiziler, wäre ein Fortschritt in der Entwicklung solcher Systeme, besonders in unzureichend ventilierten Operationssälen, sehr von Nutzen für Anästhesist und Personal.

3. Benutzung nicht flüchtiger Narkosemittel und Erprobung neuer -methoden.

Obwohl neue Methoden, wie z.B. die Akupunktur, zur Zeit noch keine Alternative zu den gebräuchlichen Verfahren darstellen und auch andere Anästhesiemittel manche flüchtigen Anästhetika nicht aus ihrer speziellen Indikation verdrängen können, wären sie für das medizinische Personal bestimmt schonender.

4. Einführung von MAK-Werten

Die Problematik, die MAK-Werte beinhalten, wurde oben dargestellt. Trotzdem können sie für den Anästhesisten wichtig sein, wenn sie als Kurzinformation über potentielle Gesundheitsgefährdung oder Belästigung aufgefaßt werden.

5. Durchführung von Provokationstests

mit Minimaldosen jener Anästhesiemittel, denen der Anästhesist täglich exponiert ist, Dies würde bei Auftreten von allergischen Phänomenen dem Anästhesisten die Möglichkeit geben, sich vor weiteren Sensibilisierungsreaktionen zu schützen.

6. Ständige Messungen der Konzentrationen flüchtiger Anästhesiemittel in der Operationssaalluft, bei gleichzeitiger Analyse der Strahlenbelastung.

7. Beseitigung von Rückständen in den Anästhesiegeräten.

8. Arbeitsverbot für schwangere Schwestern und Anästhesistinnen in Operationssälen, wo flüchtige Anästhesiemittel im Gebrauch sind, solange bis sie nicht mehr nachzuweisen sind oder bis der Verdacht möglicher embryotoxischer und teratogener Auswirkungen entkräftet ist. Dazu eignen sich nicht wie bisher Versuche mit Hühnerembryos und Ratten, sondern mit Primaten, z.B. Rhesus-Affen (19).

9. Kontrolluntersuchungen des medizinischen Personals in geregelten Abständen mit besonderem Augenmerk auf mögliche Leber-, Nieren- und ZNS-Schäden sowie Malignomen.

C. Zusammenfassung

Es wurde in dieser Arbeit gezeigt, daß das medizinische Personal in Operationssälen niedrigen Konzentrationen gas- oder dampfförmiger Anästhesiemittel exponiert ist. Halothan und Methoxyfluran konnten in Konzentrationen bis zu 15 ppm gaschromatographisch nachgewiesen werden. Für Lachgas und Diäthyläther betrugen die Messungen 50 - 250, bzw. 200 - 500 ppm.

Meßbare Konzentrationen von Halothan und Methoxyfluran waren noch nach Tagen in der Ausatemungsluft, im Blut und Urin der exponierten Personen nachweisbar. Methoxyfluran hat eine besonders lange Verweildauer im menschlichen Körper.

Der Anästhesist ist wegen seiner unmittelbaren Nähe zu den aus dem Überdruckventil ausströmenden Dämpfen mehr als das übrige Operationspersonal dazu verurteilt, diese ständig einzusatmen. Diese Belastung vergrößert sich noch bei Anwendung von Systemen ohne Rückatmung. Besonders während der Einleitungsphase der Narkose ist mit sehr hohen Konzentrationen flüchtiger Anästhetika in der Raumluft zu rechnen.

Mögliche Gefahren liegen vor allem im Langzeitumgang mit flüchtigen Anästhesiemitteln, eine akute Schädigung erscheint weniger wahrscheinlich. Ein vermehrtes Auftreten von lymphatischen und retikuloendothelialen Malignomen bei Anästhesisten könnte eine mögliche Folge immunsuppressiver Eigenschaften flüchtiger Anästhetika sein. Subjektive Beschwerden, wie Kopfschmerzen, chronische Müdigkeit und Abgeschlagenheit ließen sich mit objektiv feststellbaren EEG - Veränderungen nach Exposition gegen Halothan korrelieren. Eine erhöhte Rate an Spotanaborten bei weiblichen Anästhesisten und OP-Schwestern die eine Schwangerschaft während des Umganges mit Anästhesiemitteln durchmachten, sowie eine deutliche Korrelation zwischen längerer Tätigkeitszeit und steigender Aborthäufigkeit, vermehrten Frühgeburten, abnehmenden Knabengeburten und Mißbildungen blieben

nicht unerwähnt. Teratogene Potenzen einiger flüchtiger Anästhesiemittel wurden anhand von Tierversuchen aufgezeigt, der Begriff "embryotoxisch" ist aber zumindest für Halothan, Methoxyfluran und Äther eher angebracht. Stresssituationen und übermäßige Arbeitsbeanspruchung müssen in diesem Zusammenhang ebenso genannt werden. Sensibilisierungsvorgänge nach Exposition gegen Halothan werden für das Auftreten von Leberschäden bei Anästhesisten verantwortlich gemacht. Genetisch determinierte Faktoren lassen eine unterschiedliche Biodegradation flüchtiger Anästhesiemittel bei verschiedenen Individuen erwarten, was einen einheitlichen Mechanismus der möglichen lebertoxischen Wirkung des Halothans in Frage stellt. Toxische Metabolite, Derivate jener Metabolite oder atypisch entstehende Stoffwechselprodukte des Halothans könnten sich leberschädigend auswirken, ebenso wie enzyminduktive Vorgänge, die erwiesenermaßen gerade bei Exposition gegen Spurenkonzentrationen von Halothan stattfinden. So ist beispielsweise die Metabolrate des Halothans bei Anästhesisten signifikant höher als bei Pharmazeuten. Auch in qualitativer Hinsicht unterscheiden sich die Stoffwechselprodukte bei beiden Berufsgruppen. Im Tierversuch führte eine Exposition gegen niedrige Halothankonzentrationen aber nie zu einem Leberschaden, selbst nach Enzyminduktion durch Phenobarbital, ganz im Gegensatz zu Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff. Ob der Zeitfaktor, also die Dauer der Exposition einhergehend mit einer möglichen Akkumulation und irreversiblen Bindung toxischer Metabolite an Zellkonstituenten der Leber eine Gefahr für das in Operationsräumen tätige Personal beinhaltet, bedarf weiterer Nachforschung.

Chronisches Nierenversagen, als häufige Todesursache unter Anästhesisten bekannt, läßt gedankliche Parallelen zu Methoxyflurannarkosen mit nachfolgenden Nierenschäden bei Patienten aufkommen.

Vorbehalte sind gegen Lachgas, ein früher für inert gehaltenes Anästhesiemittel notwendig, kennt man doch mittlerweile seine depressiven Aktivitäten auf die Zellen des Knochenmarks. Diese Tatsache könnte für das Operationspersonal im täglichen Umgang mit N_2O von besonderer Bedeutung sein.

Um die berufliche Situation des operativ tätigen Personals zu verbessern, ist vor allem eine Verhinderung der Pollution notwendig. Besseren klima- und bautechnischen Maßnahmen, sowie dem Bemühen der Techniker um Verbesserung der Narkosegeräte und -systeme, sowie der Toxikologen zur Sicherung von Anästhesiemitteln muß gleichrangige Bedeutung beigemessen werden.

D. Literaturverzeichnis

1. Andersen, N.B.:
The effect of ZNS depressants on mitosis.
Acta. Anaest. Scand., Suppl. 22, (1966) 1 - 36.
2. Andersen, N.B.:
Editorial Views: Anesthetics and cell division.
Anesthesiology 30, (1969) 361 - 362.
3. Askrog, V., B. Harvald:
Teratogen effect of Inhalationsanaesthetika.
Nord. Med. 83, (1970) 498 - 500.
4. Belfrage, S., I. Ahlgren, S. Axelson:
Halothan hepatitis in an anesthetist.
Lancet II, (1966) 1466 - 1467.
5. Berman, M.L., J.F. Bochantin:
Nonspecific stimulation of drug metabolism in
rats by methoxyfluran.
Anesthesiology 32, (1970) 500 - 506.
6. Bode, Ch., G.A. Martini:
Toxische Leberschäden
Med. Kln. 65, (1970) 8 - 16.
7. Bruce, D.L., K.A. Eide, H.W. Linde:
Causes of death among anesthesiologists:
A 20 year survey.
Anesthesiology 29, (1968) 565 - 569
8. Bruce, D.L., H.H. Traurig:
The effect of halothane on the cell cycle in rat
small intestine.
Anesthesiology 30, (1969) 401 - 405.

9. Bruce, D.L., D.W. Wingard:
Anesthesia and the immune response.
Anesthesiology 34, (1971) 271 - 282
10. Bruce, D.L.:
What is a "safe" interval between halothane exposure?
Jama 221, (1972) 1140 - 1143.
11. Bruce, D.L.:
Acute and chronic anaesthetic actions on leukocytes.
Canad. Anaesth. Soc. J. 20, (1973) 55 - 63.
12. Carr, D.H.:
Anesthetic-induced abortion.
Anesthesiology 35, (1971) 335.
13. Cascorbi, H.F., D.A. Blake, M. Helrich:
Differences in the biotransformation of halothane
in man.
Anesthesiology 32, (1970) 119 - 123.
14. Cascorbi, H.F., J.S. Gravenstein:
Parenchymsschäden nach Halothan und Methoxyfluran.
Anaesthesist 20, (1971) 413 - 415.
15. Chenoweth, M.B., D.N. Robertson, D.S. Erley et al:
Blood and tissue levels of ether, chloroform,
halothan and methoxyfluran in dogs.
Anesthesiology 23, (1962) 101 - 106.
16. Clauberg, G.:
Untersuchungen über den Einfluß von Inhalations-
narkose und Operation auf die Leberfunktion.
Anaesthesist 19, (1970) 324 - 328.

17. Cohen, E.N.:
Metabolism of halothane - 2^{14}C in the mouse.
Anesthesiology 31, (1969) 560 - 565.
18. Cohen, E.N.:
Metabolism of volatile anesthetics.
Anesthesiology 35, (1971) 193 - 202.
19. Cohen, E.N., J.W. Belville, B.W. Brown:
Anesthesia, pregnancy and miscarriage:
A study of operating room nurses and anesthesiologists.
Anesthesiology 35, (1971) 343 - 347.
20. Conney, A.H.:
Pharmacological implications of microsomal enzyme
induction.
Pharmacol. Rev. 19, (1967) 317 - 366.
21. Corbett, T.H., G.L. Ball:
Chronic exposure to methoxyfluran:
A possible occupational hazard to anesthesiologists.
Anesthesiology 34, (1971) 532 - 537.
22. Corbett, Th. H., G.L. Ball:
Chronic exposure to halogenated anesthetics:
A possible occupational hazard to anesthesiologists.
Arch. Anaesth. and Resus. 1, (1971) 88 - 92.
23. Corssen, G.:
Cytotoxic effects of halogenated anaesthetics on
cultured human liver and embryonic kidney cells.
Canad. Anaesth. Soc. J. 20, (1973) 48 - 54.
24. Crandell, W.B., S.C. Pappas, A. Mac Donald:
Nephrotoxicity associated with methoxyflurane anesthesia.
Anesthesiology 27, (1966) 591 - 607.

25. Davis, D.C., D.H. Schroeder, T.E. Gram et al:
Comparison of the effects of halothane and CCl_4
on the hepatic drug metabolizing system.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 177, (1970) 556 - 566.
26. Donovan, C.A.:
The influence of diethyl ether inhalation on
experimental canine distemper.
Vet. Med. 63 (1968) 345 - 348.
27. Fink, B.R., T.H. Shepard, R.J. Blandau:
Teratogenic activity of nitrous oxide.
Nature 214, (1967) 146 - 148.
28. Frolov, V.A.:
The effect of anaphylactic shock on precipitin
production.
J. Microbiol. Epidemiol. Immunbiol. 32, (1962) 1646-1652.
29. Geddes, I.C.:
Metabolism of volatile anesthetics.
Brit. J. Anaesth. 44, (1972) 953 - 959.
30. Gibson, J.A.:
Fluothane Toxicity: Pathological studies of mouse
liver and kidney.
Canad. Anaesth. Soc. J. 6, (1959) 148 - 152.
31. Gord, T., B. Hallen:
Anaesthetic gases and vapours in the atmosphere of
an operating theatre.
Advances in Anaesthesiology and Resuscitation Vol.II.
Proceedings of the Third European Congress of Anaes-
thesiology, Prague 1970. Ed. by J. Hoder, R. Jedlika,
J. Pokorny
Prague, 1972, 1584 - 1586.

32. Green, C. D., D. W. Eastwood:
Effects of nitrous oxide inhalation on hemopoiesis
in rats.
Anesthesiology 24, (1963) 341 - 345.
33. Grimmeisen, H.:
Zur Möglichkeit halothan-bedingter Leberschäden
bei Anaesthesisten.
Anästh. Inform. 5, (1971) 163 - 166.
34. Grimmeisen, H.:
Chronische Halothan-Exposition:
Leberschäden bei Anästhesisten.
Anaesthesist 22, (1973) 41 - 46.
35. Grimmeisen, H.:
Halothan: Gefahr für den Narkotiseur.
Selecta 35, (1973) 3106
36. Hallen, B., H. Ehrner-Samuel, M. Thomason:
Measurements of halothane in the atmosphere of an
operating theatre and in expired air and blood of
the personal during routine anaesthetic work.
Acta anaesth. Scandinav. 14, (1970) 17 - 27.
37. Hirsch, J., A.L. Kappus:
Über die Mengen des Narkoseäthers in der Luft von
Operationssälen.
Z. Hyg. 110, (1929) 391 - 398.
38. Holaday, D.A., S. Rudofsky, P.S. Treuhart:
The metabolic degradation of methoxyfluran in man.
Anesthesiology 33, (1970) 579 - 593.

39. Jenkins, L.C.:
Chronic exposure to anaesthetics: A toxicity problem?
Canad. Anaesth. Soc. J. 20, (1973) 104 - 120.
40. Johanson, W. G., J.P. Sanford:
Problems of infection and antimicrobials relating
to anesthesia and inhalation therapy.
Clin. Anaesth. 3, (1968) 300 - 320.
41. Johnston, C.J., F. Mendelsohn:
Halothane hepatitis in a laboratory technician.
Aust. N. Z. J. Med. 1, (1971) 171 - 173.
42. Judson, J.A., H.J. de Jong, J.B.W. Walmsley:
Possible cross-sensitivity between halothane
and methoxyfluran.
Anesthesiology 35, (1971) 527 - 531.
43. Katz, A.M., G.E. Battit, B.R. Wilkey:
An anaphylactoid reaction to penicillin during
anesthesia.
Anesthesiology 32, (1970) 84 - 86.
44. Kirschner, M.:
Zur Hygiene des Operationssaales.
Zbl. Chir. 52, (1925) 2162 - 2164.
45. Klatskin, G.:
Symposium on toxic hepatitis.
Gastroenterology 38, (1960) 789 - 790.
46. Klatskin, G., D.V. Kimberg:
Recurrent hepatitis attributable to halothane
sensitization in an anaesthetist.
New. Engl. J. Med. 280, (1969) 515 - 522.

47. Lassen, H.C.A., E. Henriksen, F. Neukirch:
Treatment of tetanus: Severe bone-marrow depression
after prolonged nitrous-oxide anaesthesia.
Lancet 28, (1956) 527 - 530.
48. Lassen, H.C.A., H.S. Kristensen:
Remission in chronic myeloid leukaemia following
prolonged nitrous oxide inhalation.
Dan. Med. Bull. 6, (1959) 252 - 255.
49. Leighton, K.M., B. Koth:
Some aspects of the clinical pharmacology of
nitrous oxide.
Canad. Anaesth. Soc. J. 20, (1973) 94 - 102.
50. Lilienfeld, A.M.:
Epidemiological studies of the leukomogenic effects
of radiation.
Yale J. Biol. Med. 39, (1966) 143 - 164.
51. Linde, H.W., D.L. Bruce:
Occupational exposure of anesthetists to halothan,
nitrous oxide and radiation.
Anesthesiology 35, (1971) 348 - 353.
52. Linde, H.W., D.L. Bruce:
Effects of chronic exposure of rats to traces
of halothane.
Progress in Anesthesiology.
Ed. by T.B. Boulton, R. Bryce-Smith.
Amsterdam, 1970, 923 - 926.
53. Mazze, R. J., M.J. Cousins:
Renal toxicity of anesthetics: With specific
reference to the nephrotoxicity of methoxyfluran.
Canad. Anaesth. Soc. J. 20, (1973) 64 - 80.

54. Mustard, J.F.:
Editorial views: Anesthetics and platelets.
Anesthesiology 34, (1972) 401 - 402.
55. Oettel, H., H.Th. Hoffmann:
Bedeutung und Problematik der MAK-Werte.
Arbeitsmedizin in Vorlesungen. Hrsg. v. J. Borneff
Stuttgart, 1973, 67 - 69.
56. Paronetto, F., H. Popper:
Lymphocyte stimulation induced by halothane in patients
with hepatitis following exposure to halothane.
New. Engl. J. Med. 283, (1970) 277 - 280.
57. Perthes, G.:
Schutz der am Operationstisch Beschäftigten vor
Schädigung durch Narkosegase.
Zbl. Chir. 52, (1925) 852 - 854.
58. Rauen, H.M.:
Halothane und Leber
Aullendorf i. Württ., 1973
59. Referowska, M.:
Experimental investigations into the teratogenic
effects of some anaesthetic agents.
Advances in Anaesthesiology and Resuscitation. Vol. I.
Proceedings of the Third European Congress of
Anaesthesiology, Prague, 1970
Ed. by J. Hoder, R. Jedlicka, J. Pokorny
Prague, 1972, 403 - 405.
60. Rehder, K., J. Forbes, H. Alter et al:
Halothane biotransformation in man:
A quantitative study.
Anesthesiology 28, (1967) 711 - 715.

61. Remmer, H.:
Drugs as activators of drug enzymes.
First International Pharmacology Meeting,
Stockholm 6, (1961) 235 - 256.
62. Roitt, D.D., I.M. Walker J.G. Sherlock:
Tissue antibodies in primary billiary cirrhosis,
active chronic (lupria) hepatitis, cryptogenetic
cirrhosis and other liver deseases and their clinical
implications.
Clin. exp. Immunol. 1, (1966) 237 ff.
63. Rosenberg, P.H.:
Decrease of reduced glutathione in liver and
erythrocytes by halothane metabolites.
Advances in Anaesthesiology and Resuscitation Vol. I.
Proceedings of the Third European Congress of
Anaesthesiology, Prague, 1970
Ed. by J. Hoder, R. Jedlicka, J. Pokorny
Prague, 1972, 383 - 386.
64. Rosenberg, H., T. Wahlström:
Hepatotoxicity of halothane metabolites in vivo and
inhibition of fibroblast growth in vitro.
Acta Pharmacol. Toxicol. 29, (1971) 9 ff.
65. Rubin, G.:
The influence of alcohol, ether and chloroform on
natural immunity in its relation to leukocytosis
and phagozytosis.
J. Infect. Dis. 1, (1904) 425 - 444.
66. Sawyer, D. C., E.I.Eger, S.H. Bahlmann et al:
Concentration dependence of hepatic halothane metabolism.
Anesthesiology 34, (1971) 230 - 235.

67. Schattenfroh, C., W. Dau, H. Seeger:
Der postoperative Ikterus.
Bruns' Beitr. klin. Chir. 216, (1968) 289 - 301.
68. Scholler, K.L.:
Die Auswirkung der Biotransformation von Halothan
und Chloroform auf die Leber.
Fortschr. Med. 88, (1970) 781 - 783.
69. Schöntube, E.K.:
Spurenanalyse des 1,1,1, - Trifluor - 2 - Brom -
2 Chloräthan (Halan[®]) in der Raumluft von
Operationssälen: Ein Beitrag zum Problem der halan-
induzierten Leberschädigung.
Anaesthesia 70, 2, (1970) 761 - 777.
70. Schöntube, E.K., M.O. Schädlich:
Beobachtungen über EEG-Veränderungen bei Anaesthe-
sisten infolge ihres Aufenthaltes in halan und
distickstoffoxidhaltiger Luft.
Z. ges. Hyg. 18 (1972) 575 - 580.
71. Schubert, M.P.:
Compounds of thiol acids with aldehydes.
J. biol. chem. 114, (1936) 341 ff.
72. Schulze, H.H., D. Kästner, P. Lange:
Zur Frage der chronischen Toxizität von Halothan-
konzentrationen in der Operationssaalluft.
Anaesthesist. 18, (1969) 378 - 381.
73. Schulze, H.H., D. Kästner:
Aktuelle Probleme und Stellungnahmen zur Frage
der chronischen Leberschädigung durch Halothan
beim Anaesthesiepersonal.
Anaesthesist. 22, (1973) 47 - 50.

74. Schwartz, R. S.:
Immunosuppression: The challenge selectivity.
Hosp. Pract. 4, (1969) 42 - 49.
75. Schwetz, B.A.:
Teratogenicity of maternally administered volatile
anaesthetics in mice and rats.
University of Iowa, 1970, (Nr. 9093) Med. Diss.
76. Siddiqui, A.H.:
Fluorosis in Nalgonda District, Hyderabad-Deccan.
Brit. Med. J. II, (1955) 1408 - 1413.
77. Siess, M.:
Histometrische und histochemische Analyse der durch
Pharmaka induzierten Lebervergrößerung.
Arch. exper. Path. Pharmacol. 247, (1964) 367 ff.
78. Smith, B.E., M.L. Gaub, F. Moya:
Teratogenic effects of anesthetic agents:
Nitrous oxide
Anesth. Analg. 44, (1965) 726 - 732.
79. Snel, J.J.:
Immunität und Narkose.
Berlin Klin.Wschr. 40, (1903) 212 - 214.
80. Stewart, R.D., H.H. Gay, D.S. Erley et al:
Human exposure to 1,1,1 - trichloroethane vapour:
Relationship of expired air and blood concentra-
tions to exposure and toxicity.
Amer. Industr. Hyg. Ass. J. 22, (1961) 252 - 262.
81. Stewart, R. D., H.H. Gay, D.S. Erley et al:
Human exposure to tetrachloroethylene vapour.
Arch. Environ. Health 2, (1961) 516 - 522.

82. Stewart, R. D., E.A. Boettner, R.R. Southworth et al:
Acute carbon tetrachloride intoxication.
Jama 183, (1963) 994 - 997.
83. Sulkin, S. E., C. Zarafonietis, A. Groth:
Influence of anesthesia on experimental neurotropic
virus infections. I. In vitro studies with the viruses
of western and eastern encephalomyelitis, St. Louis
encephalitis, poliomyelitis (Lansing) and rabies.
J. Exp. Med. 84, (1946) 277 - 292.
84. Trowell, O.A.:
The cytotoxic action of barbiturates on lymphocytes
in vitro.
Biochem. Pharmacol. 1, (1958) 288 - 295.
85. Tygstrup, N.:
Halothane Hepatitis.
Lancet II, (1963) 466 ff.
86. Tyrell, M.F., S.A. Feldmann:
Headache following halothane anaesthesia.
Brit. J. Anaesth. 40, (1968) 99 - 101.
87. Ueda, J.:
The effects of volatile general anesthetics on
adenosine diphosphate-induced platelet aggregation.
Anesthesiology 34, (1971) 405 - 408.
88. Van Dyke, R. A., M.B. Chenoweth, A. van Poznak:
Metabolism of volatile anaesthetics I.
Biochemical Pharmacology 13, (1964) 1239 - 1247.
89. Van Dyke, R. A., M.B. Chenoweth:
Metabolism of volatile anesthetics.
Anesthesiology 26, (1965) 348 - 357.

90. Van Dyke, R. A.:
Biotransformation of volatile anaesthetics with
special emphasis on the role of metabolism
in the toxicity of anaesthetics.
Canad. Anaesth. Soc. J. 20, (1973) 21 - 32.
91. Vaismann, A.J.:
Working conditions in surgery and their effect
on the health of anesthesiologists.
Eksp. Khir. Anest. 12, (1967) 44 - 49.
92. Werthmann, H.:
Beitrag zur chronischen Ätherintoxikation
der Chirurgen.
Betr. klin. Chir. 178, (1949) 149 - 156.
93. Whitcher, C. E., E.N. Cohen, J.R. Trudell:
Chronic exposure to anesthetic gases in the
operating room.
Anesthesiology 35, (1971) 348 - 353.
94. Woollam, D.H.M.:
Advances in Teratology, Vol. 3
London, 1968

An dieser Stelle möchte ich mich recht herzlich bei Herrn Professor Dr. H. Kreuscher für die Überlassung des Themas und seine Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit bedanken.

Mein Dank gilt auch Herrn Professor Dr. Dr. Meyer zum Büschenfelde für die Übernahme des Korreferates.

Lebenslauf

Am 4. August 1949 wurde ich als Sohn von Ernst Klein, Automobilverkäufer, und seiner Ehefrau Gertrud geb. Daum in Hachenburg/ Westerwald geboren. Die Volksschule besuchte ich in meinem Heimatort Berzhahn. 1960 trat ich in das neusprachliche und mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium in Westerburg ein. Nach bestandener Reifeprüfung begann ich im Wintersemester 1968/69 mit dem Studium an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Ich studierte zunächst Naturwissenschaften und legte 1970 nach Aufnahme in die Zahnmedizin meine naturwissenschaftliche Vorprüfung ab. 1972 bestand ich die zahnärztliche Vorprüfung und im November 1974 das zahnmedizinische Staatsexamen.

Seit Februar 1975 bin ich als Ausbildungsassistent in der kieferorthopädischen Praxis von Herrn Dr. Kreisel in Wiesbaden tätig.

